studii și cercetări de MEDICINĂ INTERNĂ

4

TOMUL 7

1966

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA

ST. ȘI CERC. DE MED. INT., T. 7, NR. 4, P. 289—394, BUCUREȘTI, 1966

Scanned with OKEN Scanner

COMITETUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil: — Academician N. GH. LUPU

Redactor responsabil adjunct: — I. BRUCKNER, membru corespondent al Academiei Republicii Socialiste România

Membri:
— Academician A. MOGA
— Academician I. ENESCU
— ȘT. BERCEANU
— MARCELA ZAMFIRESCU-GHEORGHIU
— V. RUNCAN
— P. GROZEA

Secretar de redacție: — D. MICU

Prețul unui abonament anual este de 60 de lei.

În țară, abonamentele se primesc la oficiile poștale, agențiile poștale, factorii poștali și difuzorii de presă din întreprinderi și instituții.

Comenzile de abonamente din străinătate se primesc la CARTIMEX, București, Căsuța poștală 134—135 sau la reprezentanții săi din străinătate.

REVISTA APARE DE 6 ORI PE AN

Manuscrisele, cărțile și revistele pentru schimb, precum și orice corespondență se vor trimite Comitetului de redacție pe adresa:

BUCUREȘTI
Șoseaua Ștefan cel Mare nr. 19
telefon: 11.13.70

Scanned with OKEN Scanner

38 688

STUDII ŞI CERCETĂRI DE MEDICINĂ INTERNĂ

Tomul 7 1966 nr. 4

SUMAR

A încetat din viaţă academicianul N. Gh. Lupu

REFERATE GENERALE

V. BISMUTH, J.-P. DESPREZ-CURELY, P. BOURDON şi P. GROZEA, Limfografia — tehnică, indicaţii şi rezultate 291

IULIU POPESCU, Alterarea echilibrului electrolitic în insuficienţa cardiacă . . 311

CERCETĂRI CLINICE ŞI DE LABORATOR

J. H. MOYER şi A. N. BREST, Hipertensiunea arterială. Nota I. Tratamentul medicamentos ambulatoriu al bolnavilor hipertensivi 323

I. PAVEL, S. CÂMPEANU, N. ŞT. CHIŞIU, H. BONAPARTE, AL. PETROVICI şi M. STOIAN, Consideraţii asupra fiziopatologiei icterului din ficatul gras 335

O. FODOR, V. COSMA, A. BAN, S. POPESCU, D. GRIGORAŞ, S. TRAGOR şi V. ILEA, Modificări morfofuncţionale gastrice şi duodenale în fazele evolutive ale ulcerului duodenal 343

MIRCEA PETRESCU, FLORINA CIOBANU şi EUGENIA MIHĂILESCU, Diabet zaharat şi trombocitemie după splenectomie. Consideraţii patogenice. 351

C. VELICAN, Cercetări de histochimie privind rolul hidraţilor de carbon în patogenia inflamaţiei 357

G. UZA, M. CUCUIANU, I. MANASIA şi I. CRÎSNIC, Modificările leucocitelor şi ale timpului de liză al euglobulinelor în cursul dializei extracorporale la bolnavii cu insuficienţă renală acută 377

RECENZII 385

Scanned with OKEN Scanner

A ÎNCETAT DIN VIAȚĂ
ACADEMICIANUL N. GH. LUPU

După înfruntarea cu multă demnitate a unor acerbe și prelungi suferințe, a încetat din viață în ziua de 30 aprilie acad. N. Gh. Lupu, eminentul redactor responsabil al revistei noastre. Pentru toți cei care l-au cunoscut, dar mai ales pentru colaboratorii apropiați, moartea sa constituie o grea pierdere.

Născut la 24 februarie 1884 în comuna Arsura, din Moldova, arată încă din clasele primare și apoi în cele ale liceului o rîvnă cu totul deosebită la învățătură. Educația primită în casa părinților săi cît și cea însușită în școală îi imprimă pentru tot restul vieții respectul pentru valorile morale și o prețuire conseeventă pentru om.

Studiile medicale le-a făcut la Facultatea de medicină din București, unde calitățile sale de student harnic și dornic de a cunoaște cît mai mult i-au atras stima colegilor și a profesorilor. În viața de spital, ca intern, sîrguința, conștiinciozitatea și dragostea pentru toți oamenii, calități necesare viitorului medic i-au atras prețuirea din partea celor ce veneau în contact cu el.

Ca elev al prof. Cantacuzino, în funcția de preparator și apoi ca asistent în laboratorul de medicină experimentală, concomitent cu activi-

tatea clinică, s-a instruit temeinic în munca de laborator prin însuşirea tehnicilor noi, prin colaborarea la cercetări de bacteriologie şi morfologie, ca şi prin iniţierea de lucrări ştiinţifice. Influenţat de mediul favorabil în care se dezvoltă încă din această perioadă, el şi-a fixat în activitatea medicală o orientare profilactică pe care a legat-o strîns de cea curativă şi i-a acordat un loc de seamă de-a lungul anilor.

După terminarea facultăţii îşi desăvîrşeşte formaţia de clinician şi om de laborator în centre medicale cu tradiţie ca cele din Berlin, Berna şi Paris, unde acumulează numeroase cunoştinţe de anatomie patologică, bacteriologie şi parazitologie. Această activitate, ca şi cea exercitată în calitate de şef de clinică la profesorul Danielopolu, îndreptăţesc în 1931 acordarea titlului de profesor la catedra de anatomie patologică a Facultăţii de medicină din Bucureşti. Aici dezvoltă concepţia ilustrului său înaintaş Victor Babeş.

În 1936, devine profesor de clinică medicală la Spitalul Colentina din Bucureşti, unde a rămas pînă la sfîrşitul vieţii sale. În această calitate, prin corelarea datelor morfologice cu cele clinice, el reuşeşte să dea învăţămîntului medical o orientare nouă. Prin stăruinţa şi contribuţia sa, transformă vechea clădire a clinicii într-o instituţie din cele mai moderne, în care se întîlnesc în proporţii armonioase serviciile clinice, laboratoarele pentru diferite investigaţii şi cele de medicină experimentală.

În calitate de profesor fondator de şcoală, a format — timp de aproape jumătate de veac — multe generaţii de studenţi şi medici, dintre care unii au ocupat sau deţin poziţii de frunte în viaţa medicală românească, fiind profesori universitari, conferenţiari sau conducători de unităţi clinice ori laboratoare. A fost decan al Facultăţii de medicină şi apoi rector al Institutului medico-farmaceutic de la înfiinţarea acestuia pînă în anul 1953.

În 1948 i se acordă titlul de academician şi conducerea „Colectivului de medicină curativă", devenit apoi „Institutul de terapeutică" iar după reorganizarea sa, actualul „Institut de medicină internă". Acest institut, creat după concepţia academicianului N. Gh. Lupu desfăşoară — în afară de activitatea profilactică şi curativă — o activitate de cercetare ştiinţifică dintre cele mai moderne, bine cunoscută în ţară şi peste hotare. Ca om de ştiinţă, împreună cu colaboratorii săi el a abordat o serie de vaste cercetări în cadrul cărora examenele clinice împreună cu cele histologice, citologice, histo-citochimice, biochimice, enzimatice, imunologice, radiologice, de alergie, electrofiziologice şi altele şi-au dovedit deopotrivă utilitatea. Adeseori sub directa sa îndrumare asemenea modalităţi de cercetare au fost aplicate în numeroase colectivităţi situate în diferite puncte ale ţării. În acest fel a adus multiple contribuţii la elucidarea unor probleme de etiopatogenie, diagnostic şi tratament,

Scanned with OKEN Scanner

precum şi a unora de profilaxie. Între domeniile de patologie de mare actualitate în care a înscris preţioase realizări figurează îndeosebi sclerozele pulmonare, hemopatiile maligne, hipertensiunea arterială, reumatismul, hepatita cronică, bolile alergice şi cele cardio-vasculare. Activitatea sa ştiinţifică este concretizată în peste 400 articole şi note publicate în ţară şi străinătate, precum şi în numeroase monografii ca „Hematologia clinică", „Pneumoconiozele neprofesionale", „Sclerozele pulmonare", „Boala reumatismală" şi „Limfogranulomatoza malignă". În toate aceste publicaţii, ca şi la manifestările ştiinţifice din ţară ori străinătate, acad. N. Gh. Lupu a exprimat cu demnitate opinia şi contribuţia medicinii româneşti. O participare remarcabilă, ca preşedinte, a înscris în progresul continuu al activităţii „Uniunii Societăţilor de Ştiinţe Medicale". A luat parte de asemenea la dezvoltarea vieţii ştiinţifice internaţionale. Astfel el a fost membru fondator al Societăţii internaţionale de medicină internă. şi membru al mai multor societăţi ştiinţifice străine.

În afară de activitatea medicală, didactică şi ştiinţifică, acad. N. Gh Lupu a mai desfăşurat o intensă activitate social-obştească şi a militat activ pentru apărarea păcii în lume. El a fost ales deputat şi membru în Prezidiul Marii Adunări Naţionale.

În ce priveşte activitatea publicistică, el a fost un adevărat animator a numeroase reviste medicale româneşti. Ca redactor responsabil a luptat cu însufleţire pentru îmbunătăţirea nivelului editorial al unor publicaţii ca „Bulletin et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Bucarest", „Probleme de terapeutică", „Medicina internă", „Studii şi cercetări de medicină internă" şi „Revue roumaine de médecine interne". Pentru existenţa şi îmbunătăţirea continuă a revistei noastre a depus neprecupeţite eforturi şi un ataşament deosebit. Graţie grijii sale pentru conţinutul şi condiţiile tehnice editoriale, periodicele amintite s-au bucurat de aprecieri elogioase în ţară şi străinătate.

Meritele sale deosebite înscrise pe linie ştiinţifică, didactică, medicală şi obştească au fost recunoscute prin conferirea titlului de medic emerit, om de ştiinţă emerit, laureat al Premiului de Stat. A primit de asemenea cele mai înalte ordine şi medalii ale ţării, precum şi renumite distincţii străine.

La toate meritele exprimate de marile realizări ale acad. N. Gh. Lupu, trebuie adăugate şi subliniate numeroasele sale calităţi de om. Era deosebit de bun, înţelegător, cu un suflet cald şi curat, înţelept, optimist şi integru.

Toate cele expuse doar succint sînt calităţi înmănunchiate arareori atît de armonios în persoana unui singur om. Aceste calităţi de înaltă valoare morală, activitatea sa didactică de dascăl ilustru, realizările sale ca eminent om de ştiinţă, competenţa şi devotamentul cu care a îngrijit

Scanned with OKEN Scanner

bolnavii, ca și bogata sa activitate socială fac ca dispariția academicianului N. Gh. Lupu să fie o grea pierdere pentru medicina română. Amintirea puternicei sale personalități va rămîne de aceea mereu vie nu numai pentru cei ce s-au aflat în apropierea sa, ci și pentru toți cei care l-au cunoscut și pentru care figura sa luminoasă constituie exemplul de urmat pe drumul greu al activității complexe în domeniul științelor medicale.

Comitetul de redacție

LIMFOGRAFIA—TEHNICĂ. INDICAȚII ȘI REZULTATE

DE

V. BISMUTH, J. — P. DESPREZ-CURELY, R. BOURDON și P. GROZEA

616.834—673.75

Cîmpul de aplicare al limfografiei este deosebit de larg. Totuși, două domenii de predilecție explică răspîndirea ei rapidă în curs de cîțiva ani : adenopatiile metastatice și hemopatiile.

În studiul adenopatiilor metastatice, limfografia furnizează un examen precis și de mare valoare. Totuși, dacă ea descoperă ganglioni invadați, nu-i putem cere să precizeze întinderea exactă și numărul acestor ganglioni. O limfografie normală nu exclude totuși o invadare infraradiologică. Cu aceste limite, ea constituie un examen complementar prețios.

În hemopatii, fidelitatea limfografiei pare să fie încă mult mai mare. Desigur, nu este exclus ca o limfografie negativă să corespundă unui stadiu încă inaparent al afecțiunii ; dar, cum difuziunea ganglionară, adesea sistematizată, atinge deodată mai mulți ganglioni, rezultatele sînt, în general, mult mai precise decît în cancere.

I. INTRODUCERE

Opacifierea sistemului limfatic printr-un produs de contrast iodat nu este o tehnică recentă. Aplicațiile sale practice s-au dezvoltat totuși mai ales începînd din 1961. Valoarea acestor rezultate ne permite să afirmăm actualmente că este, cu siguranță, una din achizițiile cele mai importante din ultimii ani în radiologie. Primele limfografii la om au fost efectuate de Sergent și Gaspard, în 1932, de Servelle în 1936, de Ducuing și Lazortes în 1938, dar adevărata dezvoltare a acestei tehnici începe în special după cercetările lui Kinmoth, care pune la punct o metodă de reperare a trunchiurilor limfatice prin coloranți vitali. Ulterior, Collette, Arnulf, Leenhardt și Colin precizează metoda, dar folosesc produse hidrosolubile, nu obțin decît imagini fugace ale trunchiurilor limfatice și nu opacifiază formațiile ganglionare dincolo de lanțurile iliace. La începutul anului 1961, două echipe americane—Sheeran Hreshchyshyn, Lin și Lessmann la New York, Wallace, Jackson, Schaffer, Gould, Greening, Weiss și Kramer la Philadelphia—publică primele rezultate ale limfografiilor obținute cu produse de contrast liposolubile (lipiodol ultrafluid), permițînd opacifierea ganglionilor iliaci, lombari și ai canalului toracic. Schimbarea produsului de contrast permite astfel lărgirea cîmpului de aplicare al limfografiei și de atunci aceasta este tehnica cea mai utilizată.

Scanned with OKEN Scanner

II. TEHNICĂ

Limfografia necesită mai mulţi timpi

A. În primul rînd trebuie reperate vasul sau vasele limfatice care vor fi cateterizate şi care nu sînt vizibile fără utilizarea unui artificiu sau a limfangiectaziei dermice. S-a recurs la un colorant cu resorbţie limfatică electivă (albastru patent sau un produs analog). Acest produs este injectat în derm în partea distală a reţelei limfatice de opacifiat. Peste cîteva minute, canalele limfatice situate în aval de locul injecţiei sînt vizibile prin planurile cutanate.

B. De multe ori nici nu este necesar să aşteptăm, ci se poate proceda imediat la al doilea timp al examenului. Este vorba de *descoperirea şi întubarea* canalului limfatic. După anestezie locală, se practică o incizie în aval de locul injecţiei, incizie limitată la piele şi foarte prudentă, căci vasele limfatice sînt superficiale; unul sau mai multe canale apar în ţesutul sub-

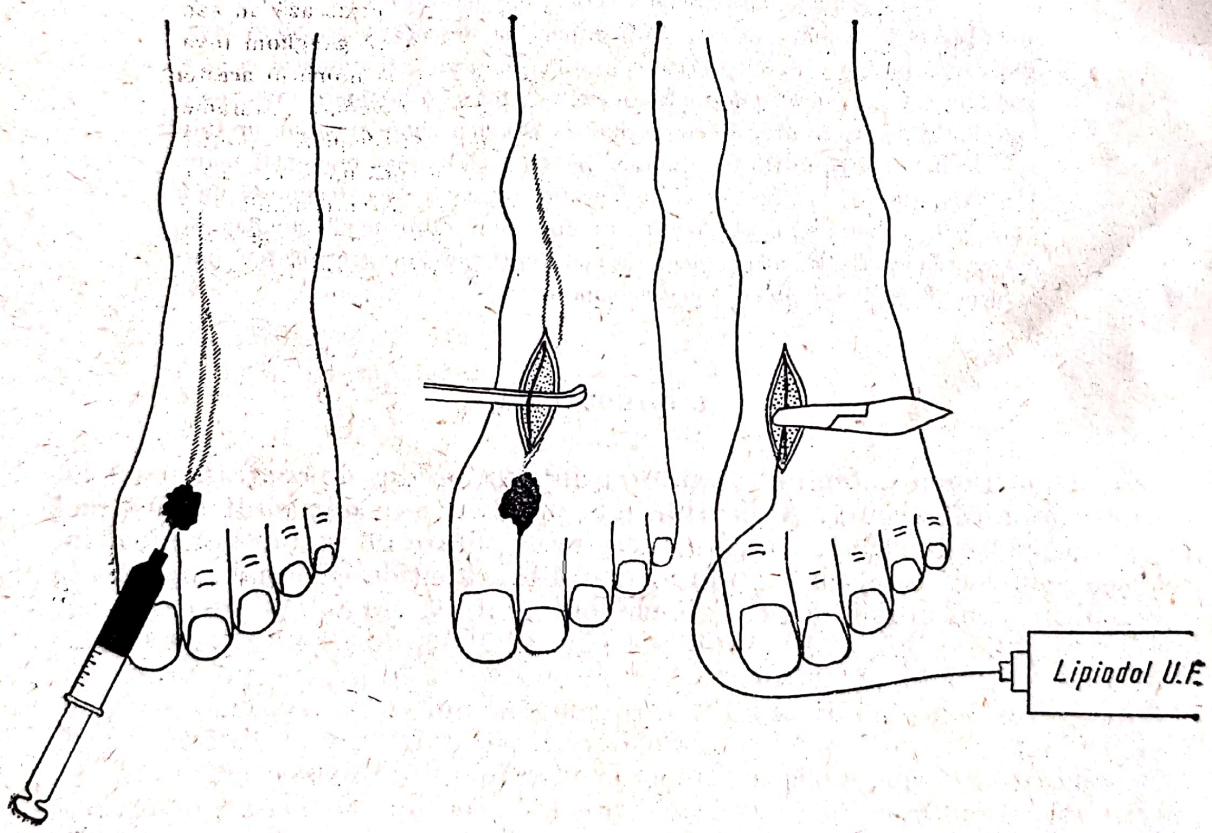


Fig. 1. — Schemă; incizie la nivelul piciorului.

dermic, colorate puternic în verde sau violet-deschis, subţiri, dirijate în sensul axei membrului respectiv. Acum începe timpul cel mai minuţios: disecţia extrem de îngrijită a limfaticului, care trebuie debarasat de învelişul său fibroconjunctiv, dacă vrem să reuşim întubaţia. Această disecţie se va practica pe o lungime de 2 cm. În acest moment poate avea loc *întu-*

barea canalului limfatic. Ea este facilitată prin pensarea canalului spre rădăcina membrului, în partea proximală a disecției. Aceasta permite o cateterizare mult mai ușoară a limfaticului, cu atît mai umflat cu cît se masează zona de injectare a colorantului ; într-adevăr, unele limfatice au un diametru mai mic decît cel al acelor folosite pentru întubare (4/10 mm).

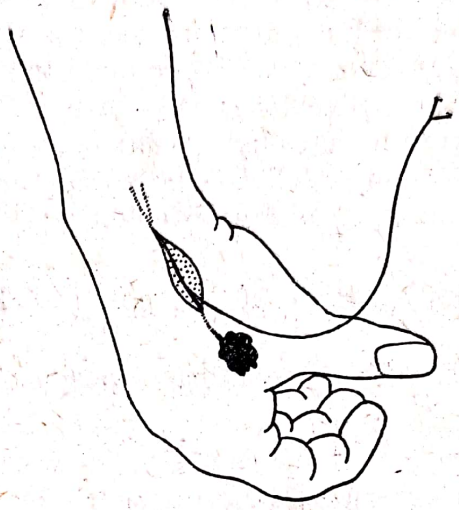


Fig. 2. — Schemă ; incizie la nivelul mîinii.

Această manevră de pensare este utilă în special în cazul canalelor foarte fine ca, de pildă, la nivelul membrului superior. Limfaticul, umflat și susținut pe dedesubt cu ajutorul unei pense, este cateterizat cu un ac cu bizou scurt, pe o distanță de 1/2 cm, și menținut cu o pensă specială, care prinde în același timp extremitatea acului. Acul este racordat la o seringă printr-un tub de polietilen.

C. În acest moment poate începe *injectarea produsului de contrast*. Pentru limfografia ganglionilor iliolombari, întubarea se face la nivelul feței dorsale a picioarelor. Pentru limfografia ganglionilor axilari ea se face pe dosul mîinii sau pe fața anterioară a cotului. Lipiodolul se injectează încet, de preferință cu o presiune constantă ; după injecție se suturează pielea, la locul inciziei, prin 1—2 puncte.

Realizarea unei limfografii necesită între una și două ore, după ușurința cu care se face denudarea, cateterismul sau după viteza de progresare a produsului opac. Acest timp este cu atît mai scurt, cu cît operatorul este mai antrenat. Produsul opac poate fi împins manual cu ajutorul unei seringi speciale, dar se poate recurge foarte bine la diverse tipuri de injectoare automate, avînd grijă să supraveghem progresarea lichidului de contrast.

Produsul de contrast

Primele limfografii erau practicate cu *produse hidrosolubile*. Acestea prezentau anumite inconveniente : difuziune foarte rapidă în afara canalelor, dar mai ales progresiune greu de urmărit mai sus de lanțurile limfatice.

După lucrările lui Wallace şi Jackson din 1960 s-a recurs la un *produs liposolubil*, în speţă lipiodolul ultrafluid. Acest produs are avantaje considerabile : nu difuzează în afara vaselor limfatice, iar progresarea sa poate fi urmărită de-a lungul întregului sistem opacifiat (pornind de la picior, se poate opacifia canalul toracic pe toată întinderea sa) ; în plus, după momentul efectuării clişeelor, se pune în evidenţă fie sistemul de vase limfatice, în cursul injecţiei sau imediat după aceasta, fie ganglionii, dacă clişeele sînt luate la 24 sau 48 de ore după examen ; în sfîrşit, ganglionii rămîn uneori opacifiaţi timp de cîteva luni, ceea ce permite urmărirea evoluţiei lor, de interes în special în hematologie. Adăugarea de clorofilă a permis recent utilizarea unui ulei iodat colorat. Disecţia ţesutului celulogrăsos în cursul exciziei ganglionilor este ghidată de coloraţia lor verde.

Se injectează :

— 20 —22 ml unui adult de 70 kg, pentru o limfografie pe cale pedioasă bilaterală ;

— pentru o limfografie de membru superior sînt de ajuns 4 —6 ml.

Efectuarea clişeelor

Orarul efectuării limfografiilor este destul de bine codificat.

Sînt impresionate două serii de filme :

1. O primă serie în timpul sau imediat după examen (aceste clişee permiţînd urmărirea progresiei produsului de contrast sau studiul sistemului canalicular-vascular limfatic) ; în ceea ce priveşte canalul toracic, el devine vizibil în general la un sfert — o jumătate de oră după sfîrşitul injectării substanţei de contrast, adică la o oră — o oră şi jumătate de la începutul examenului. În unele cazuri poate fi util a se urmări progresia produsului opac pe un ecran de televiziune, eventual cu luare de secvenţe cinematografice. În lipsa unei asemenea instalaţii se vor face filme la interval de 5 min. sau mai mult, deci fără nici un raport cu efectuarea obişnuită a clişeelor vasculare. Acest stadiu va fi deosebit de util, de pildă în caz de limfoedem al membrelor.

2. O a doua serie de clişee vor fi impresionate a doua zi după examen (în mod normal în acest moment canalele limfatice s-au golit de produsul opac de contrast şi nu rămîn opacifiaţi decît ganglionii ; în general ei rămîn astfel timp de luni de zile)

În ce priveşte incidenţele cele mai favorabile, ele sînt greu de stabilit. Într-adevăr, ele sînt oarecum diferite după caz şi regiunea de examinat. Oricum, este bine să se utilizeze întotdeauna mai multe incidenţe pentru o regiune determinată, pentru a disocia diferitele lanţuri ganglionare. Aceasta apare deosebit de net la nivelul lanţurilor iliace, unde clişeul de trei sferturi pune în evidenţă perfect cele trei grupe ganglionare greu de disociat pe imaginea de faţă.

III. INCIDENTE. ACCIDENTE

Limfografia nu comportă decît riscuri minime, cu condiţia respectării anumitor contraindicaţii :

— insuficienţa respiratorie sau cardiacă ;
— caşexia ;
— febra ridicată.

A. Incidentele cele mai des întîlnite se rezumă la *ascensiuni termice trecătoare* şi la apariţia pe clişee a unei miliare lipiodolate extrem de fugace.

B. *Emboliile pulmonare* sînt excepţionale, de vreme ce noi, pe mai mult de 1 000 de bolnavi, nu am înregistrat decît 4 cazuri, de altfel fără nici o gravitate.

C. *Limforeea*, limfangita sînt excepţionale şi trebuie evitate prin respectarea regulilor de asepsie obişnuite în mica chirurgie.

D. *Cicatrizarea* plăgii de denudare se face uneori cu întîrziere, dar acesta este un accident minor. De altfel, acest inconvenient pare să fi dispărut de cînd se utilizează pentru sutură benzile adezive.

E. Riscul major care ar putea fi imputat limfografiei ar fi acela de a favoriza *diseminarea celulelor maligne* în organism. Dar, deşi din 1961 pînă în prezent s-au practicat în întreaga lume un mare număr de limfografii, nu s-a semnalat nici un caz de diseminare metastatică, în special la nivelul parenchimului pulmonar, unde ar fi logic să survină în primul rînd. Într-o lucrare recentă, Schaffer şi col nu găsesc nici o modificare a numărului celulelor canceroase în sîngele periferic al majorităţii bolnavilor cărora li se făcuse o limfografie. Într-un singur caz, procentul celulelor tumorale a crescut totuşi în urma limfografiei, dar în probele de sînge prelevate în timpul injecţiei şi o săptămînă mai tîrziu nu s-a găsit nici o celulă tumorală. Numărul bolnavilor studiaţi este încă prea mic pentru a se putea trage concluzii valabile. Se ştie actualmente că existenţa de celule tumorale libere în sîngele periferic nu este de loc sinonimă cu metastazarea. Se poate deci conchide că riscul de diseminare metastatică pare să existe numai teoretic, el nefiind verificat nici experimental, nici prin faptele clinice şi în nici un caz nu poate contrabalansa avantajele de netăgăduit ale acestei noi tehnici radiologice.

★

După o scurtă recapitulare a aspectului normal al trunchiurilor limfatice şi al ganglionilor, vom prezenta aportul limfografiei în fiecare din grupele de afecţiuni corespunzătoare acestora.

IV. LIMFOGRAMA NORMALĂ

Aspectele sale sînt bine cunoscute actualmente ; ele au fost precizate în numeroase lucrări (3) ; (13) ; (17) ; (19) ; (28) ; (31) ; (36) ; (40) ; (42). Sistemul limfatic prezintă multiple variaţii de la un individ la altul sau chiar între cele două părţi ale corpului aceluiaşi individ. Totuşi, în ce priveşte topografia reţelei limfatice şi a lanţurilor ganglionare, lucrările lui

Rouvière sînt confirmate prin limfografie. Din punctul de vedere al aspectului radiologic al sistemului limfatic trebuie să deosebim, pe de o parte, sistemul canalicular-vascular şi canalul toracic, iar pe de altă parte ganglionii.

1. Vasele limfatice

La picior, pornind de la vasul limfatic cateterizat, o divizare rapidă permite opacifierea a trei sau patru trunchiuri limfatice ale gambei, apoi 10—15 ale coapsei, uneori anastomozate între ele. Astfel, injectarea unui singur trunchi superficial al piciorului permite explorarea totalităţii limfaticelor superficiale ale membrului inferior, satelite ale safenei interne şi tributare ganglionilor inghinali.

Canalele limfatice opacifiate sînt rectilinii sau uşor sinuoase cu calibru regulat de 1 mm sau ceva mai mic la nivelul membrelor, de 2—3 mm la nivelul lanţurilor limbare şi iliace. Pe traiectul lor apar din loc în loc cîteva umflături. Din pricina existenţei valvulelor, la nivelul triunghiului lui Scarpa ele pot lua un aspect moniliform.

La nivelul membrului superior, dimpotrivă, limfaticul cateterizat rămîne în general unic pînă la grupul ganglionar humeral din teritoriul axilar.

2. Canalul toracic

Ia naştere din unirea, la un nivel situat între L_2 şi D_{11}, a mai multor trunchiuri lombare. Cisterna lui Pecquet este foarte inconstantă. Canalul toracic se opacifiază aproximativ la o oră după începerea injectării substanţei într-un vas limfatic al piciorului. Adesea el este greu de observat pe toată întinderea sa pe acelaşi clişeu, deoarece se produce o fragmentare a coloanei opace. Se pot vedea adeseori valvule, în special în porţiunea sa terminală.

3. Ganglionii limfatici

Nu pot fi bine studiaţi decît pe clişeele făcute mai tîrziu, cînd se menţine numai opacitatea lor. Într-adevăr, vizibilitatea unui trunchi limfatic mai mult decît 24 de ore indică o stază anormală.

Ganglionii limfatici normali sînt puţin voluminoşi, cu aspect regulat şi tonalitate omogenă. Această opacifiere poate fi extrem de densă, mascînd întreaga structură sau, dimpotrivă, poate fi ceva mai discretă, formată din puncte repartizate regulat, strîns şi omogen.

Această opacifiere ganglionară persistă de la cîteva săptămîni la mai multe luni. Ea dispare progresiv, lăsînd să apară, pe măsura eliminării produsului iodat, structura punctată a ganglionului. Volumul ganglionilor se modifică foarte puţin.

Limfografia pe cale pedioasă opacifiază ganglionii inghinali, lanţurile iliace externe şi iliace primitive şi lanţurile lombo aortice. Pentru a obţine opacifierea totalităţii lanţurilor lomboaortice este nevoie de injectarea bilaterală. Totuşi, în caz de eşec unilateral, se poate obţine uneori o opacifiere bilaterală a lanţurilor lomboaortice prin anastomoze care trec peste linia

mediană la nivelul promontoriului şi al ultimelor vertebre lombare. Dimpotrivă, lanţurile iliace interne, ca şi teritoriile viscerale mezenterice, celiace, renale etc., nu sînt opacifiate, în mod normal, în cursul limfografiei. Un reflux în aceste teritorii indică un proces patologic.

La membrul superior, limfografia permite vizualizarea grupului humeral, a grupului scapular inferior, a grupului subclavicular şi, destul de des, şi a grupului supraclavicular. Grupul mamar extern este mai rar opacifiat.

V. LIMFOGRAMA PATOLOGICĂ

A. ADENOPATIILE CANCEROASE

I) *ASPECTELE RADIOLOGICE*

a) Diseminările metastatice în ganglioni se traduc radiologic prin defecte de impregnare a plăjii ganglionare; este vorba de lacune cu localizare marginală sau sinusală. Aceste lacune sînt unice sau multiple, ganglionul căpătînd în acest caz un aspect „ros de molii". Ganglionul este în general mărit de volum.

b) Cînd metastaza ganglionară rămîne doar parţială, curentul limfatic nu este întrerupt. Dimpotrivă, cînd invadarea este masivă, lacunele marginale sînt însoţite de stază limfatică subiacentă, cu dilatare şi multiplicare a reţelei.

c) Într-un grad mai avansat de invadare, ganglionul nu mai apare decît ca o plajă arciformă sau cupuliformă. Creşterea volumului devine evidentă şi se traduce în special prin deplasarea, dilatarea şi aspectul neregulat al vaselor limfatice adiacente, care mulează uneori conturul acestui ganglion foarte slab opacifiat.

d) În sfîrşit, cînd ganglionul este complet invadat, el este exclus din circulaţia limfatică şi invizibil. În acest caz, ganglionul interesat formează un baraj în cursul normal al limfei. Staza subiacentă sau existenţa unei reţele colaterale anormale indică acest blocaj limfatic.

Aceste aspecte elementare pot fi realizate de metastazele canceroase, oricare ar fi tipul lor histologic. Imaginile sînt identice, oricare ar fi teritoriul limfatic implicat. Metastazele de naevocarcinome prezintă un aspect ceva mai deosebit. Cel mai adesea se produc lacune centro-ganglionare rotunjite, cu contur regulat. Ele provoacă o hipertrofie ganglionară netă. Diagnosticul acestor imagini, uşor în cazurile tipice, poate pune uneori probleme extrem de delicate şi sugerează un număr de diagnostice diferenţiale.

II) *DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL*

a) Zonele de degenerescenţă *sclerolipomatoasă* se traduc şi prin imagini lacunare. Aceste imagini sînt însă regulate, rotunjite sau ovalare, hilare sau centrale, dar niciodată periferice. Ele se observă mai uşor la nivelul ganglionilor inghinali şi retrocrurali. Uneori, zona de degenerescenţă sclerolipomatoasă poate fi foarte întinsă, nelăsînd să subziste decît o margi-

ne subţire de ţesut limfoid normal, de formă semilunară (Ditcher, Blahud, Kittleson). Aceşti autori au demonstrat că imagini identice pot fi datorate unor zone de remaniere fibroasă a ganglionului. Pentru toate aceste motive, aspectul radiologic al ganglionilor inghinali şi al primelor elemente ale grupelor iliace externe este adeseori foarte greu de interpretat şi nu pot fi acceptate ca patologice decît imagini foarte importante şi prezentînd modificări grosolane, pe cînd pentru ganglionii superiacenţi se poate aştepta o semiologie radiologică mult mai fină. În ceea ce ne priveşte, noi nu acordăm decît foarte puţin credit imaginilor limfografice în cazul ganglionilor inghinali şi al ganglionului retrocrural extern. De altfel, atunci cînd sînt invadaţi, aceşti ganglioni sînt de obicei palpabili şi importanţa limfografiei constă mai ales în descoperirea existenţei unei eventuale atingeri superiacente.

Ganglionul „de inflamaţiè" şi infecţios trebuie de asemenea deosebit de ganglionul metastazat.

a) Ganglionul numit „de inflamaţie" din adenitele subacute sau cronice banale realizează în general un aspect particular, pe care o analiză fină a semnelor radiologice îl poate recunoaşte destul de uşor. Ganglionul este mărit de volum, opacifierea lui nu este omogenă. Ea comportă lacuri intraganglionare mai opace decît restul ganglionului, care-i conferă acestuia un aspect punctat grosolan, cu pete inegale. Contururile ganglionare apar adesea neregulate şi zdrenţuite. În realitate, este vorba de o difuziune a substanţei de contrast în jurul ganglionului ce se traduce prin numeroase pete mici, rotunde sau ovalare, ce acoperă contururile reale ale nodulului ganglionar. În sfîrşit, există o stază la nivelul vaselor aferente care pot fi dilatate şi, destul de dese ori, imagini de difuziune perilimfatică a produsului opac. Ganglionul de inflamaţie mai poate oferi un semn clinic foarte evocator: creşterea de volum a unui ganglion, deja palpabil, în cursul limfografiei sau imediat după efectuarea acesteia.

b) Totuşi, în anumite cazuri, ganglioni infecţioşi pot îmbrăca aspecte învecinate, dacă nu identice cu cele ale metastazării canceroase.

Într-un caz de şancru sifilitic şi într-un caz de lepră tuberculoidă am observat ganglioni de tip hiperplazic cu imagini lacunare tipice, apropiate de cele descrise de obicei în cursul metastazelor. Viamonte (40) semnalează că şi tuberculoza ganglionară poate prezenta aspecte asemănătoare cu cele ale metastazelor.

c) În sfîrşit, se poate realiza un al treilea aspect, care nu pune problema asemănării cu ganglionii canceroşi. Este vorba de o creştere sensibilă a volumului ganglionilor a căror structură rămîne omogenă, cu puncte dispuse regulat, mai aparente decît la ganglionul normal. Contururile ganglionare sînt regulate şi staza în amonte excepţională. Aceste aspecte, pe care noi le numim „hiperplazice", sînt în realitate la limita normalului. Totuşi, în filarioză, unde găsim acest aspect, creşterea volumului ganglionar poate fi foarte importantă.

III) *VALOAREA LIMFOGRAFIEI IN CANCEROLOGIE*

O cît mai bună precizare a extinderii ganglionare permite un tratament mai bine adaptat şi poate spori şansele de supravieţuire. Diferite lucrări (1); (3); (9); (15;) (17); (20); (25); (35); (40), bazate pe o confrun-

tare precisă a datelor limfografice şi anatomopatologice, au demonstrat fidelitatea metodei. Se poate conchide de pe acum că în cancerul de col uterin (19); (24); (25); (26); în cancerul testicular (28); (32), în epiteliomele cutanate şi în melanome (12); (15), ca şi în cancerul de sîn (15), limfografia constituie o metodă fidelă şi precisă. Confruntările anatomo-radiologice arată o concordanţă destul de mare. Abbes şi Martin, într-o cercetare pe 1 000 de ganglioni prelevaţi de la 43 de bolnavi, găsesc semne radiologice nete de metastază la 122 din 134 de ganglioni invadaţi histologic. Rămîne totuşi o oarecare discordanţă între rezultatele radiologice şi constatările histologiei. Să analizăm cauzele acestor discordanţe, pentru a înţelege mai bine valoarea exactă a limfografiei.

a) *Falsele imagini pozitive* sînt cele pe care le-am amintit în legătură cu diagnosticul diferenţial. Cu toate semnele distinctive, se poate întîmpla ca zone de degenerescenţă grăsoasă sau fibroasă să fie luate drept metastaze. Abbes şi Martin semnalează aceşti ganglioni fals pozitivi în 65 din 1 000 de cazuri.

b) *Falsele rezultate negative* este şi mai important să fie cunoscute, întrucît în privinţa lor nu există nici un semn radiologic diferenţial. Este vorba de ganglioni cu aspect radiologic normal, dar în care examenul histologic descoperă sediul unor metastaze de mică întindere, în general sub 2 mm diametru. După Abbes şi Martin, examenul histologic descoperă 10% din metastazele ganglionare absolut invizibile pe limfografie. Putem reţine deci că un ganglion de aspect strict normal are unele şanse de a fi invadat şi deci că o limfografie normală nu permite în nici un caz eliminarea absolută a unei interesări ganglionare.

c) Nu toţi ganglionii dintr-un acelaşi lanţ sînt neapărat opacifiaţi prin lipiodol şi excizările ganglionare aduc întotdeauna un număr oarecare de ganglioni ce nu conţin nici o urmă de substanţă opacă. În aceste condiţii, limfografia nu poate spera să descopere la nivelul lor o eventuală metastază. Cînd aceşti ganglioni sînt voluminoşi, ei pot provoca semne de deplasare sau de compresie pe căile limfatice adiacente, dar cînd volumul lor este redus, traducerea lor radiologică este nulă. Abbes şi Martin descoperă astfel, la 137 de ganglioni invadaţi, trei noduli ganglionari fără nici o traducere radiologică.

d) În sfîrşit, unele lanţuri ganglionare de importanţă capitală pentru aprecierea întinderii anumitor cancere nu pot fi opacifiate prin limfografie (lanţul hipogastric, pentru cancerul de col uterin, lanţul mamar intern pentru cancerul de sîn). Ignorarea invadării reale constituie un factor de incertitudine în ceea ce priveşte clasificarea exactă a acestor cancere.

În concluzie, este esenţial să cunoaştem limitele limfografiei, pentru a nu-i cere mai mult decît poate să dea în momentul de faţă.

O limfografie normală nu are valoarea absolută, dar constituie un element suplimentar în favoarea absenţei unei invadări ganglionare. Pe de altă parte, prin clişee repetate atît timp cît persistă opacifierea ganglionară, se permite depistarea unei eventuale metastaze. Într-adevăr, dacă admitem că un nodul metastatic mai mic de 2 mm diametru nu este vizibil pe limfografie, el va deveni perfect aparent cînd volumul lui va creşte.

Dacă controlul radiologic se efectuează periodic, se creează astfel condiţiile optime pentru aplicarea tratamentului acestei adenopatii metastatice încă din stadiul infraclinic.

Scanned with OKEN Scanner

— *Dacă limfografia este pozitivă*, valoarea ei este mult mai mare. Într-adevăr, un singur ganglion tipic permite diagnosticul de invadare, iar riscul de eroare este, în mod paradoxal, mai redus pe limfograme decît pe radiografiile de ganglioni izolaţi. Totuşi, nu se poate încă cere limfografiei să definească cu exactitate topografia invadării şi numărul exact al ganglionilor interesaţi. Într-adevăr, unii ganglioni nu sînt opacifiaţi, de pildă prin blocaj subiacent iar, dimpotrivă ganglioni aparent sănătoşi prezintă deja invadări infraradiologice.

Deci limfografia în carcinologie are limite destul de precise. Totuşi, ea reprezintă actualmente metoda cea mai precisă de decelare a unei invadări ganglionare profunde, cu condiţia să nu i se pretindă decît o impresie calitativă, iar nu topografică sau cantitativă.

De altfel, trebuie notat că limfografia se dovedeşte un ghid foarte preţios pentru cura ganglionară chirurgicală. Lipodolul colorat cu clorofilă permite chirurgilor să repereze mai uşor nodulii ganglionari şi să efectueze o exereză mai completă. În plus, clişeele peroperatorii permit un curetaj satisfăcător apriori, cel puţin la nivelul micului bazin.

B. HEMOPATIILE

Afecţiunile ţesutului limfoid, care sînt din ce în ce mai curent desemnate sub termenul comun de „limfome", reprezintă indicaţia majoră a limfografiei. Aportul acesteia este esenţial, întrucît studiul teritoriilor profunde, în special lomboaortice, demonstrează că rolul lor, numai bănuit pînă în ultimii ani, este de fapt mult mai important decît se credea. Este în special cazul bolii Hodgkin, unde limfografia practicată sistematic descoperă atingeri ganglionare profunde, fără nici un corespundent clinic, într-un important număr de cazuri.

I. *Indicaţiile limfografiei în cursul limfomelor* pot fi schematizate în două grupe principale:

a) *diagnosticul unei hemopatii* este sugerat de prezenţa unei febre izolate de lungă durată, a unei splenomegalii izolate, a unei anemii hemolitice, a unei disglobulinemii etc. Totuşi, absenţa totală de ganglioni periferici sau mediastinali nu permite afirmarea acestui diagnostic. În aceste circumstanţe, limfografia are ca scop să deceleze eventualele adenopatii iliolombare.

În mai multe cazuri ni s-a întîmplat, într-adevăr, să descoperim adenopatii categoric patologice, permiţînd astfel afirmarea diagnosticului de limfom. Uneori chiar aspectul ganglionilor permite orientarea mai precisă a diagnosticului (limfogranulomatoză malignă, sarcomatoză, leucoză limfoidă). Acest diagnostic privind natura adenopatiei rămîne, bineînţeles, ipotetic, în absenţa unei prelevări histologice sau citologice care să-l confirme. În sfîrşit, aspectul ganglionar nu este întotdeuna suficient de sugestiv pentru a ne permite mai mult decît să afirmăm existenţa unei hemopatii limfoide. Dimpotrivă, o limfografia normală nu exclude posibilitatea unei boli Hodgkin, a unei leucoze limfoide sau a unei sarcomatoze cu localizare digestivă, de pildă. Diagnosticul rămîne atunci în suspensie pînă cînd evoluţia îl poate preciza. Din contra, în grupul bolnavilor cu diagnosticul final de afecţiune hematologică nelimfoidă sau de afecţiune nehematologică, limfografia este normală.

b) *Bilanţul extinderii ganglionare*, în vederea stabilirii tratamentului constituie, în fond, indicaţia esenţială a limfografiei. Acest bilanţ trebuie să fie iniţial, de la primul puseu al afecţiunii şi înaintea începerii oricărui tratament. Într-adevăr, astăzi ne pare iluzoriu a încerca să apreciem extinderea reală a unei boli Hodgkin sau a unei sarcomatoze fără ajutorul limfografiei. Primele noastre constatări arată că, în special în limfogranulomatoza malignă, atingerea lomboaortică este tot atît de precoce şi cel puţin tot atît de frecventă dacă nu chiar mai frecventă decît cea a ganglionilor mediastino-hilari. Or, nu se poate întreprinde tratamentul unei boli Hodgkin fără a fi verificat în prealabil, printr-un clişeu pulmonar, starea lanţurilor ganglionare ale mediastinului. Aceeaşi atitudine ne pare logică în cazul ganglionilor lomboaortici.

În cursul evoluţiei, uneori prelungite, a acestor afecţiuni, limfografia poate avea o a doua indicaţie. Ne gîndim la recidivele febrile sau pruriginoase izolate, la persistenţa semnelor inflamatorii biologice importante, fără ganglioni periferici sau cu ganglioni, care nu par să explice un sindrom clinic sau biologic atît de important. În aceste cazuri, limfografia porneşte în căutarea unei recidive ganglionare profunde şi adesea o descoperă. În sfîrşit, limfografia are întotdeuna o importanţă evolutivă, căci opacifierea prelungită a ganglionilor permite urmărirea în timp a modificărilor lor. Aceste modificări se pot face în două sensuri : pe de o parte, se poate spera într-o regresiune a adenopatiilor sub efectul tratamentului, ce va fi urmărită prin clişee repetate la intervale regulate; pe de altă parte, după o limfografie normală, controlul periodic permite uneori decelarea unei atingeri ganglionare lomboaortice incipiente. Aceste clişee de control, efectuate cu regularitate la intervale de 1 — 2 luni, ne par de o importanţă esenţială pentru obţinerea unui maxim de informaţii prin această tehnică, în acelaşi timp minuţioasă şi delicată, dar deosebit de bogată în informaţii.

II. *Aspectele radiologice ale ganglionilor în hemopatii şi rezultatele limfografiei* trebuie privite diferit în fiecare din afecţiunile acestui grup de hemopatii, întrucît se pare că pe planul semiologiei radiologice există semne distinctive pentru fiecare, cel puţin în stadiul lor precoce.

1. Limfogranulomatoza malignă

Modificările limfografice se pot reduce la patru aspecte principale :

a) În primul aspect, ganglionul este puţin sau de loc mărit de volum, cu contururi regulate, dar plaja sa prezintă numeroase imagini microlacunare rotunjite şi regulate. În acest tip de atingere, reţeaua limfatică este de obicei normală, nedeviată şi nedilatată.

b) Al doilea aspect este acela al ganglionilor adesea voluminoşi, a căror plajă prezintă macrolacune mai mult sau mai puţin neregulate. Contururile acestor ganglioni pot fi regulate sau neregulate de tip lacunar. Cînd încep a deveni voluminoşi, antrenează o refulare şi devieri arciforme ale canalelor limfatice adiacente, totuşi de obicei nu există stază. Sinusul marginal al ganglionilor rămîne liber, iar circulaţia limfei se produce normal.

c) Al treilea aspect este acela al ganglionilor foarte voluminoşi, putînd atinge pînă la 10 cm diametru. Opacifierea lor este foarte inegală si incompletă. Contururile neprecise, fantomatice, sînt adesea subliniate în prima zi prin canale limfatice refulate şi laminate în jurul maselor gangli-

onare. În aceste cazuri se pot observa semne de stază, asociate sau nu cu o dilatare a canalelor limfatice subiacente.

Într-adevăr, trebuie să ştim că aceste diferite aspecte sînt adesea asociate între ele în cazul formelor întinse şi evoluate şi că atunci par să corespundă diverselor stadii de evoluţie ale ganglionului hodgkinian.

d) În sfîrşit, ultimul aspect este mult mai rar întîlnit; dar el trebuie cunoscut din pricina imaginilor caracteristice pe care le prezintă şi a interpretării lor delicate. Clişeele efectuate la sfîrşitul injecţiei arată o reţea foarte fină, arachneeană, ce nu depăşeşte 1 mm diametru pe trunchiuurile cele mai groase. Aceste trunchiuri sînt rectilinii, alungite şi îşi pierd sinuozităţile naturale. Reţeaua lombară şi canalul toracic sînt de obicei vizibile în prima zi. Dimpotrivă, pe clişeele tardive nu mai există practic opacifiere ganglionară. Este vorba de bolnavi a căror afecţiune veche a fost tratată printr-o chimioterapie intensă şi prelungită cu un an sau doi înainte de practicarea limfografiei. Considerăm că aceste aspecte sînt datorate unei scleroze a ganglionilor şi a căilor limfatice, secundare acestei chimioterapii. De altfel, aspecte identice sînt realizate şi prin radioterapie, dar atunci ele rămîn limitate la teritoriile iradiate.

e) Topografia atingerii ganglionare ne pare de asemenea destul de caracteristică în limfogranulomatoza malignă. În formele foarte evoluate, toate lanţurile ganglionare şi lombare sînt atinse, dar, după cum am mai semnalat, ganglionii se află în stadii diferite de evoluţie. Persistă adesea cîţiva ganglioni sănătoşi, în general la nivelul lanţurilor iliace.

La bolnavii examinaţi într-un stadiu mai precoce, în special în cursul primului puseu, atingerea este adeseori limitată. Ea interesează în primul rînd grupul ganglionar situat pe flancul stîng al primei şi al celei de-a doua vertebre lombare. Acest grup corespunde grupului renal al ganglionilor lomboaortici. Se pare că atingerea iniţială în adenopatiile profunde are loc foarte adeseori la acest nivel şi că leziunile progresează în jos spre lanţurile lombare şi lanţurile iliace.

f) Opacifierea anormală a teritoriilor viscerale se observă rareori. Poate fi vorba de un reflux în teritoriile mezenterice, semnalat în special de Papillon, Dargent şi Chassard. Se observă întotdeuna la bolnavi cu adenopatii lomboaortice voluminoase care provoacă un blocaj complet sau parţial al curentului limfatic. Opacifierea ganglionilor mediastinali este de asemenea rară, dar este semnalată totuşi de cîţiva autori (23); (30). O anomalie a porţiunii terminale a canalului toracic sau o deviere neobişnuită a ei spre dreapta poate traduce o invadare a ganglionilor supraclaviculari.

g) Limfografia ne pare de un ajutor capital în cursul limfogranulomatozei maligne. Practic, am găsit întotdeuna imagini patologice cînd existau semne neurologice, edem, dureri lombare sau epigastrice, o febră izolată ce sugerau o atingere ganglionară profundă. Dar atingerea ganglionară lomboaortică este frecventă şi de la primul puseu. Limfografiile practicate la bolnavi în cursul primului puseu confirmă importanţa acestor adenopatii profunde.

Frecvenţa atingerii profunde la 140 de bolnavi examinaţi înainte de tratament a fost de 45%.

Această extindere în profunzime este cu atît mai importantă, cu cît interesarea clinică este mai mare [1].

Stadiul I 28%
Stadiul al II-lea 39%
Stadiul al III-lea 58%

2. Sarcomele ganglionare

Vom descrie semnele lor radiologice fără a deosebi diferitele tipuri histologice, întrucît actualmente socotim că aspectul lor limfografic este destul de unitar. Este vorba, totuşi, de concluzii încă provizorii. Noi considerăm că limfografia trebuie practicată imediat după descoperirea unui focar sarcomatos ganglionar sau visceral. Într-adevăr, pentru stabilirea tratamentului este esenţial să deosebim un sarcom localizat sau visceral de o sarcomatoză difuză. Aspectele radiologice ale ganglionului sarcomatos sînt ceva mai puţin bine definite, totuşi credem că ele pot fi deosebite într-un mare număr de cazuri. Reţeaua limfatică prezintă modificări destul de asemănătoare cu cele din leucoză.

Ganglionul sarcomatos este în general destul de mărit de volum şi opacifierea sa se traduce printr-un aspect punctat grosolan fără imagine lacunară precisă. Anumite detalii îl deosebesc totuşi de ganglionul leucozic : petele opace sînt mai dese şi mai mari decît în leucoza limfoidă şi sînt dispuse mai neregulat în interiorul ganglionului. În ansamblu, opacitatea ganglionului pare mai intensă. În cîteva cazuri am observat de asemenea o repartiţie a petelor lipiodolate în benzi transversale, care dau ganglionului un aspect striat grosolan.

În plus, ganglionul sarcomatos poate prezenta imagini lacunare, în general macrolacunare, care uneori sînt greu de deosebit de o limfogranulomatoză malignă.

Limfografia practicată în peste 70 de cazuri de sarcoame ganglionare de diferite tipuri histologice, înainte de orice tratament, descoperă în aproape 60% din cazuri o extindere iliolombară. Iată deci că formele difuze de sarcomatoză sînt extrem de frecvente.

3. Leucoza limfoidă

În această afecţiune, indicaţia sistematică a limfografiei este poate mai puţin imperativă, dar existenţa semnelor clinice de adenopatie profundă constituie o indicaţie formală.

a) Aspectul radiologic al ganglionilor şi al reţelei limfatice este în general mult diferit de acela observat în limfogranulomatoza malignă.

— Ganglionii sînt întotdeuna sensibili măriţi de volum ; ei pot atinge dimensiuni foarte mari. Cînd adenopatiile sînt voluminoase, reţeaua limfatică ce le înconjură este foarte anormală şi ia un aspect în „o hiuri de reţea", cu limfatice alungite, dilatate sau laminate de-a lungul maselor

[1] Clasificarea clinică, după Vera Peters.

ganglionare. Totuşi, sinusurile marginale rămîn şi în acest caz libere, iar staza din canale nu se întîlneşte decît excepţional pe clişeele tardive.

— Cînd volumul ganglionului este moderat, el nu prezintă imagini lacunare, spre deosebire de ganglionii hodgkinieni sau sarcomatoşi. Opacifierea sa se evidenţiază prin puncte grosolane nu prea dese, repartizate mai mult sau mai puţin regulat în întreaga plajă ganglionară. Sinusul marginal rămînînd liber, conturul ganglionar constă de obicei într-o linie opacă subţire.

— Cînd ganglionii leucozici sînt foarte voluminoşi, ei sînt slab opacifiaţi şi pot avea un aspect fantomatic greu de deosebit atunci de cel realizat de adenopatiile voluminoase din boala Hodgkin.

b) Topografia atingerii ganglionare se deosebeşte de asemenea de cea a limfogranulomatozei maligne. Într-adevăr, în leucoza limfoidă, toţi ganglionii tuturor lanţurilor ganglionare sînt de obicei interesaţi de procesul patologic, pe cînd în limfogranulomatoza malignă persistă în general şi ganglioni sănătoşi. În plus, volumul ganglionilor este aproape egal pe toate lanţurile invadate. Aceste semne radiologice distinctive au oarecare valoare, căci ele permit, atunci cînd boala este încă neclasificată, orientarea într-un sens sau altul a diagnosticului clinic.

IV. În sfîrşit limfografia aduce informaţii interesante şi în alte afecţiuni mai rare ca boala Waldenstöm, Brill-Symmers, Besnier-Boeck-Schaumann etc.

★

În concluzie, putem reţine din acest capitol că limfografia are o valoare esenţială pentru diagnosticul, supravegherea şi evoluţia limfomelor maligne. Fidelitatea limfografiei pare să fie, de altfel, mai mare în limfome decît în metastazele ganglionare canceroase. Această părere, care este împărtăşită de mulţi autori, pare explicată de faptul că atingerea interesează dintr-o dată mai mulţi ganglioni, ceea ce permite să se obţină pe limfogramă cel puţin un aspect tipic, convingător. Dimpotrivă, sîntem convinşi că acest diagnostic de invadare ganglionară în limfomele maligne poate şi trebuie să devină din ce în ce mai precis. De cînd practicăm limfografii în stadiile iniţiale ale acestor afecţiuni, nu mai constatăm enormele perturbări cu care eram obişnuiţi la începutul experienţei noastre limfografice. Dimpotrivă, ni se întîmplă din ce în ce mai des să decelăm invadări ganglionare minime, marcate prin cîteva microlacune, sau chiar să constatăm apariţia modificărilor ganglionare pe clişeele de control. Considerăm că evoluţia limfografiei trebuie dirijată în sensul definirii unei semiologii radiologice din ce în ce mai fine, pentru a obţine maximum de informaţii în materie de diagnostic şi tratament al limfomelor maligne.

C. EDEMELE MEMBRELOR

Studiul radiologic al edemelor trebuie să comporte o explorare venoasă şi o limfografie. Este mai logic să se înceapă cu explorarea venoasă, care în acest fel nu riscă să fie împiedicată de opacifierea persistentă a ganglionilor limfatici.

Scanned with OKEN Scanner

I) *REZULTATELE LIMFOGRAFIEI VARIAZĂ DUPĂ TIPUL, NATURA ŞI ETIOLOGIA EDEMULUI*

a) O resorbţie atipică, prost delimitată în pete cu contur neregulat a substanţei de contrast (albastru patent), care evidenţiază parţial vasele limfatice cu aspect reticulat, constituie deja un argument puternic în favoarea naturii sau cel puţin a participării limfatice. Se întîmplă totuşi să observăm şi resorbţii atipice, fără edem.

b) Opacifierea canalelor limfatice poate prezenta diverse aspecte:

— Hipoplazie limfatică cu reţea formată din canale fine şi puţin numeroase. Collette semnalează această hipoplazie în special în cursul tromboflebitelor.

— Reţea fină, dar cu creşterea în special a numărului limfaticelor cu direcţie transversală, realizînd un aspect reticulat. Aceste imagini sînt adeseori asociate cu opacifieri cutanate în formă de pete cu contur neregulat „ *dermal back-flow*".

— Hiperplazie limfatică, ce se traduce prin creşterea importantă a numărului limfaticelor care păstrează un calibru sensibil normal.

— Dilataţie varicoidă a trunchiurilor limfatice cu insuficienţă valvulară; numărul total al canalelor opacifiate este în general crescut. Prin radiocinematografie am putut constata că perioadele de sistole sau de contracţii violente sînt urmate de perioade de diastole cu refluare a substanţei opace în limfaticul superior (în amonte), dovadă a insuficienţei valvulare.

— În toate cazurile există o stază mai mult sau mai puţin importantă, cu persistenţa produsului iodat în canalele limfatice a doua zi după limfografie şi chiar mai multe zile după examen. În plus, trebuie căutată existenţa imaginilor de stenoză sau de amputaţie a vaselor limfatice.

c) Ganglionii pot prezenta, de asemenea, aspecte foarte variabile:

— cînd sînt normali, ei nu intervin în geneza edemului;

— cînd nu sînt opacifiaţi, nu se poate şti dacă aceasta se datoreşte unui blocaj subiacent sau unei excluderi ganglionare ca urmare a unei invadări:

— în sfîrşit, ganglionii opacifiaţi pot avea un aspect patologic şi pot să constituie sediul unui blocaj. Acest blocaj poate fi tumoral şi în general metastatic, sau numai inflamator.

II) *ETIOLOGIA EDEMULUI*

Este greu de atribuit un aspect limfografic unei etiologii anumite. Totuşi, din examinarea datelor noastre se pot trage de pe acum cîteva concluzii:

a) Invadările ganglionare metastatice sau hemopatice se însoţesc de o hiperplazie simplă a reţelei, fără modificare netă a calibrului.

b) Edemele după excizie ganglionară, în special după intervenţie Halstedt, cu sau fără radioterapie asociată, prezintă o reţea fină, reticulată, cu vase limfatice cu direcţie transversală şi reflux intradermic.

Scanned with OKEN Scanner

c) Edemele după radioterapie au de asemenea o reţea fină şi chiar arachneeană. Ganglionii nu sînt opacifiaţi sau apar mici şi atrofici în regiunea iradiată.

d) Edemele apărute ca urmare a unui traumatism sau unei limfangite fac să apară uneori o stenoză sau un blocaj canalar cu reflux în căile colaterale, deasupra blocajului. Mecanismul poate fi asemănat celui realizat de tromboza venoasă.

e) Limfedemele aparent primitive prezintă de obicei limfatice dilatate, varicoide, în reţea extrem de bogată. După rezultatul limfografiei este uneori posibil să corelăm existenţa unora din aceste edeme cu :

— o malformaţie congenitală, ca de pildă un limfangiom ;

— un traumatism : întreruperea reţelei limfatice se face la nivelul zonei de fractură sau a traumatismului incriminat ;

— o limfangită : întreruperile canalelor limfatice sînt relativ distale şi anomaliile reţelei localizate, bine delimitate ;

— o afecţiune ganglionară : limfografia arată aspecte ganglionare hiperplazice sau clar inflamatorii. Este adevărat că cel mai adesea blocajul inghinal şi iliac nu permit studiul ganglionilor. În mod clasic, elefantiazisurile şi edemele primitive sînt atribuite unei afecţiuni streptococice adesea recidivantă, dar nu sînt excluse nici alte etiologii, în special cea tuberculoasă sau chiar virală. La una din bolnavele noastre, edemul a apărut după o infecţie urliană.

Acest grup de limfedeme primitive este eterogen şi probabil că limfografia va contribui la diferenţierea sa.

D. FISTULELE ŞI REVĂRSATELE LIMFATICE

1. Chiluriile

Chiluria sau trecerea în urină a chilului sau limfei provenite din chiliferele digestive este o afecţiune excepţională în Franţa, dar mai puţin rară în zonele tropicale. Într-adevăr, principala sa etiologie o constituie filarioza lui Brancroft. Numărul cazurilor publicate la care s-a făcut limfografie este încă destul de redus (23) ; (38) ; (39). Noi am avut prilejul de a examina cinci bolnavi cu chilurie. În toate cazurile, limfografia pune în evidenţă anomalii ale limfaticelor lombopelviene şi un reflux în vasele colectoare limfatice ale rinichilor. Acest reflux poate fi uni- sau bilateral. Fistula limfourinară este întotdeauna vizibilă la nivelul şanţului papilocalicial şi nu am observat niciodată fistule cu altă localizare, în special pielică, ureterală sau viscerală. Credem că fistula este cauza primară a refluxului lipiodolat în canalele colectoare renale, iar constatarea acestui reflux, chiar dacă trecerea limfourinară nu este direct vizibilă, este un semn al existenţei fistulei. Într-adevăr, cînd în două din observaţiile noastre canalul toracic este stenozat, iar în alta el este aparent anormal, sîntem siguri că cel puţin o dată canalul toracic este perfect liber. Acest fapt arată că atingerea canalului nu poate fi singura cauză a chiluriei. În sfîrşit, ganglionii iliaci primitivi şi lombari sînt în mod frecvent anormali sau neopacifiaţi. Această excludere, probabil prin scleroză cicatriceală, indică acţiunea directă a parazitului şi alterările ganglionare şi canalare pe care ea le determină.

Fig. 3. — Ganglion normal. Clișeele în timpul injectării arată clar aferentele limfatice.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 7. — Limfogranulomatoză malignă. Aspect microlacunar.

Scanned with OKEN Scanner

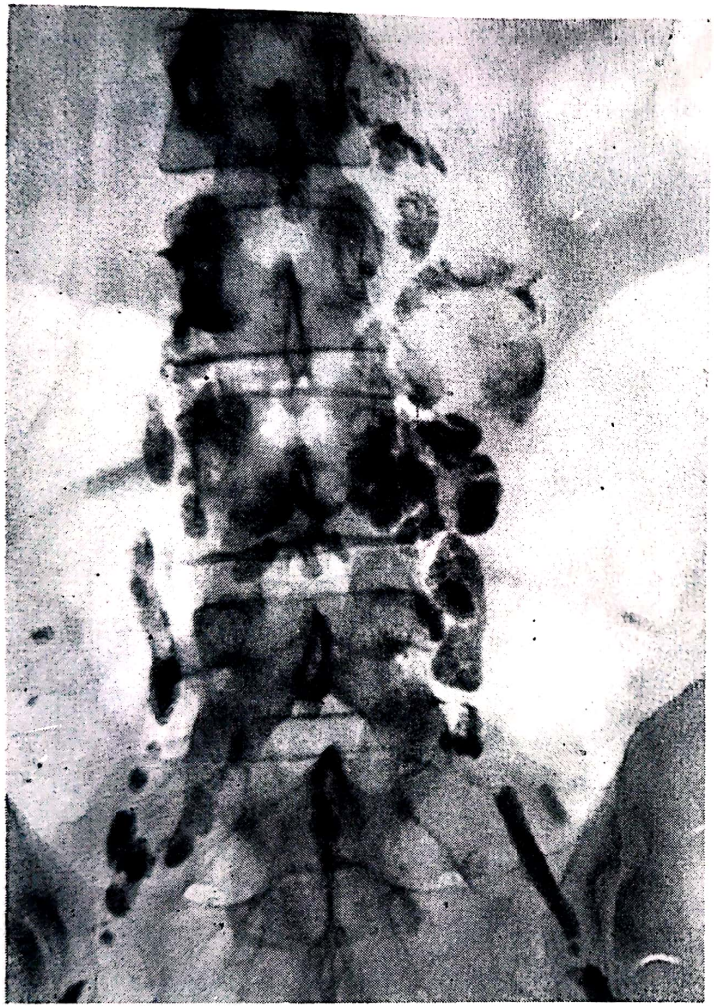


Fig. 8. — Limfogranulomatoză malignă. Aspect macrolacunar.

Fig. 9. — Limfogranulomatoză malignă. Aspect fantomatic.

⟶

Scanned with OKEN Scanner

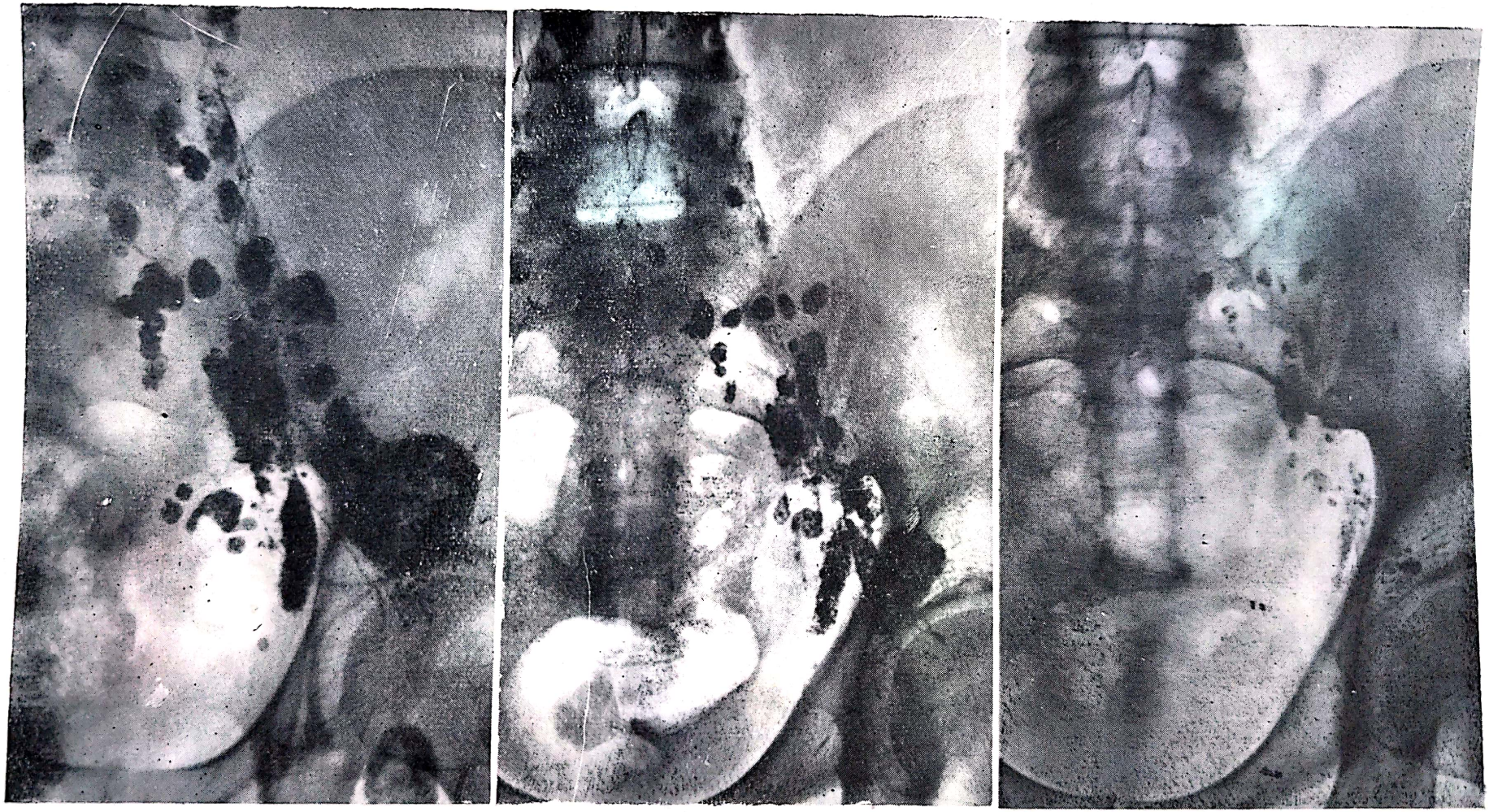


Fig. 10. — Limfogranulomatoză malignă. Evoluție sub tratament, regresiunea urmărită pe limfografie

Limfografia — V. Bismuth și colab.

Scanned with OKEN Scanner

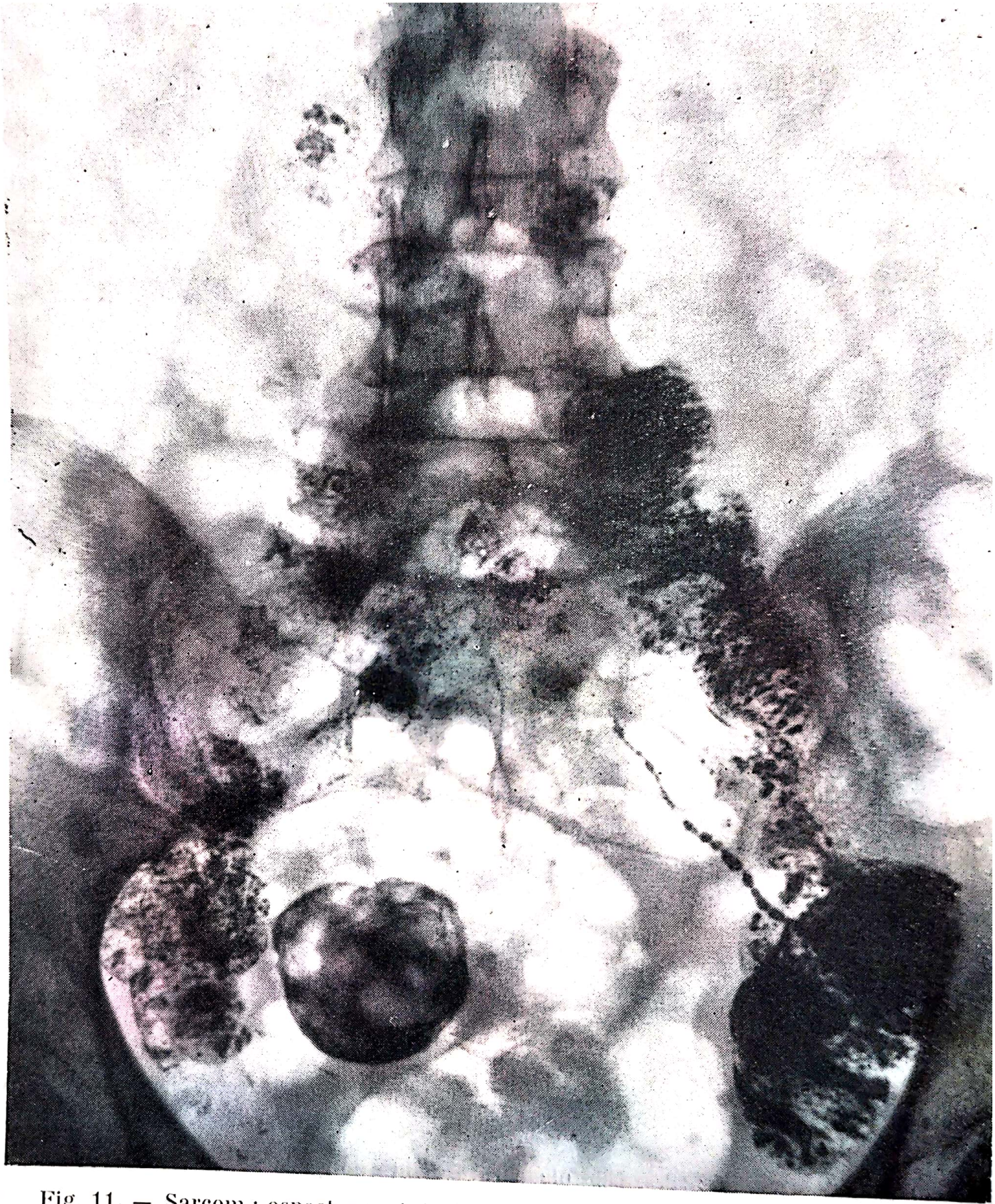


Fig. 11. — Sarcom : aspect punctat și striat al unui ganglion iliac primitiv sting

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 12. — Limfoleucoză. Deviaţie a reţelei.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 13. — Braţ gros după intervenţie Halstedt şi „Dermal-backflow".

Scanned with OKEN Scanner

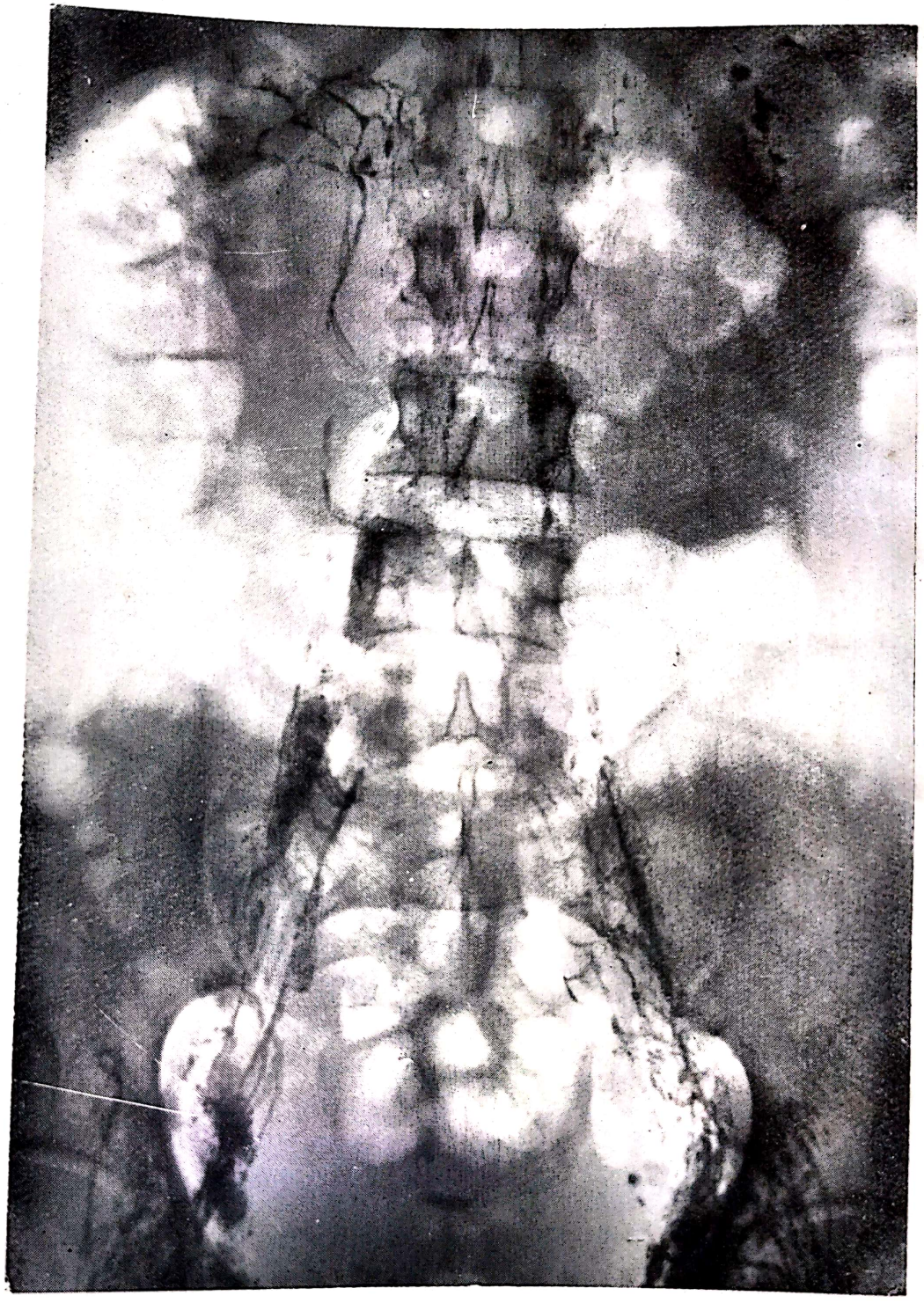


Fig. 14. — Chilurie : reflux limfatic renal bilateral.

Scanned with OKEN Scanner

2. Ascitele chiloase

Constituie de asemenea o indicaţie interesantă a limfografiei. Totuşi, rezultatele ei sînt în aceste cazuri mai puţin stereotipe şi constante decît în chilurii (3); (7); (9).

a) În ascitele chiloase, prin compresie neoplazică la originea canalului toracic, limfografia arată uneori numai un blocaj la nivelul L_1—L_2 pe trunchiurile aferente ale canalului toracic, cu stază subiacentă.

b) Uneori este de asemenea posibil să se opacifieze ganglionii lacunari, care indică o invadare neoplazică sau hemopatică.

c) Trebuie reţinut un fapt important: apariţia rapidă a unei miliare pulmonare şi, în unele cazuri, a unui aspect lipiodolat granitat al umbrei hepatice. Aceste două elemente ar indica existenţa de anastomoze limfovenoase de supleere.

d) În sfîrşit, în două cazuri de asciţă chiloasă de etiologie benignă, limfografia arată reflux într-un teritoriu visceral din grupul celiac (7). Într-unul din aceste cazuri exista o stenoză evidentă a canalului toracic cu stază subiacentă şi dilataţii limfatice extrem de importante, de tipul limfangiectaziilor pseudochistice; în schimb, în celălalt caz canalul toracic este strict normal, nu există stază, iar refluxul nu se poate explica decît prin efracţiunea limfatică survenită în cursul unei crize de pancreatită acută hemoragică.

3. Chilotoraxul şi plăgile canalului toracic

Sînt de asemenea afecţiuni rare, iar numărul cazurilor care au putut fi explorate prin limfografie este încă şi mai mic decît cel al chiluriilor şi al ascitelor chiloase. Totuşi, în observaţia lui Laumonier şi colab., limfografia pune în evidenţă şi localizează o plagă postoperatorie a canalului toracic, facilitînd astfel reperarea ei chirurgicală. În alt caz, Justin-Besançon, Pequignot şi colab. descoperă dilataţii chistice ale limfaticelor lombopelviene. Starea canalului toracic nu este menţionată, dar aceste imagini, ca şi rezultatele unei flebografii, lasă să se bănuiască existenţa unui blocaj şi a unei tromboze la nivelul confluenţei subclaviculare. În acest caz, limfografia demonstrează că chilotoraxul se înscrie într-o patologie a sistemului limfatic mult mai difuză.

4. Fistulele limfointestinale

Sînt leziuni rare. Noi am avut prilejul să observăm un caz la o tînără de 18 ani, cu prilejul unei hipoproteinemii idiopatice cu steatoree.

Această observaţie demonstrează, după cea a lui Riva, posibilitatea existenţei unei fistule limfatice în duoden sau în intestinul subţire, care să explice pierderea proteică din hipoproteinemiile idiopatice şi asocierea ei frecventă cu steatoree. Constatările coroborează de asemenea cunoştinţele destul de recente asupra frecvenţei şi importanţei acestor leziuni limfatice în geneza enteropatiei exsudative. Aceste leziuni limfatice pot fi secundare unei compresii sau unei invadări ganglionare maligne canceroase sau limfomatoase. Cel mai adesea, atingerea limfatică este

totuşi primitivă şi etiologia necunoscută ; se poate discuta rolul infecţiilor repetate, favorizate de un deficit imunitar şi ajungînd finalmente la o scleroză a limfaticelor mezenterice şi abdominale. Totuşi, în observaţia noastră nu s-a descoperit nici un episod de infecţie digestivă şi nici un fenomen dureros abdominal. Ne putem întreba, de altfel, dacă scăderea persistentă a procentului de gamaglobuline nu este, dimpotrivă, datorită pierderii de limfă la nivelul fistulei limfatice.

Ipoteza unei anomalii congenitale trebuie reţinută şi constatările operatorii sînt în favoarea sa. Este posibil ca în alte cazuri, ca cele pe care Pomerantz şi Waldmann le-au studiat prin limfografie, cauza să constea într-un alt mecanism. Totuşi, o concepţie unicistă ne face să privim transudaţia şi fistula ca două stadii evolutive ale unei boli autonome a sistemului limfatic, care ajunge la o scleroză a canalului toracic sau a trunchiurilor sale de origine.

Este important să se pună în evidenţă acest blocaj al canalului toracic, căci un tratament logic trebuie să creeze căi de supleare, pe cîtă vreme, dacă cursul limfei rămîne liber, o simplă închidere a soluţiei de continuitate poate fi de ajuns ca să aducă vindecarea.

V. Nu este posibil să se facă o listă limitativă a indicaţiilor limfografiei :

a) Vom cita boala lui Kaposi, în care limfografia ne-a arătat într-un caz adenopatii diseminate, cu opacitate neomogenă şi aspect punctat grosolan şi neregulat. Aceste imagini se situează între cele ale ganglionilor din hemopatii şi simpla hiperplazie.

b) În boala lui Whipple am descoperit ganglioni de tip învecinat, net măriţi de volum şi ca număr, cu aspect hiperplazic, dar cu opacifiere neregulată.

c) Într-un caz de dermatomiozită, limfografia ne-a permis să descoperim o metastază ganglionară secundară unui cancer de col uterin cu cîţiva ani mai devreme. Excizia ganglionară a confirmat natura metastatică şi a dus la dispariţia sindromului clinic.

d) În sfîrşit, micozisul fungoid, reticulozele cutanate, hematodermiile izolate justifică de asemenea limfografia.

V. Bismuth, J. P. Desprez-Curely, R. Bourdon
(Service central de radiologie, Hôpital Saint-Louis, Paris)
P. Grozea — bursier O. M. S.
(Service du Prof. J. Bernard, Paris)

BIBLIOGRAFIE

1. Abbes M. et Martin E., Presse Méd., 1963, *71*, 2 727.
2. Arnulf G. et Boely C., Presse Méd., 1961, *69*, 2 505.
3. Arnulf G. et Boely C., Presse Méd., 1961, *69*, 2 381.
4. Arvay N. et Picard J. D., *La lymphographie*. vol. I, Paris, Masson et Cie Edit. 1963.
5. Arvay N. et Picard J. D., Rev. Prat., 1962, *12*, 1 695.
6. Baum S., Bron K. M., Wexler L. et Abrams H. L., Radiology, 1963, *81*, 207.
7. Bismuth V., Desprez-Curely J. P., Bourdon R. et Lambling A., Ann. Radiol., 1963, *6*, 817.
8. Bourdon R., Desprez-Curely J. P. et Bismuth V., Gaz. Méd. France, 1962, *69*, 3 015.
9. Cohen R., Viamonte M., Cypress E. et Kalser M. A., Radiology, 1963, *81*, 219.

Scanned with OKEN Scanner

10. Colin R., *L'exploration du système lymphatique en pathologie chirurgicale*, Thèse, Montpellier, 1958.
11. Collett J. M., Ann. Radiol., 1958, *1*, 211.
12. Dana M., *Apport de la lymphographie dans l'étude des maladies de la peau*, Thèse, Paris, 1964.
13. Desprez-Curely J. P., Bismuth V. et Laugier A., Nouv Rev. Franç. Hémat., 1962, *2*, 91.
14. Desprez-Curely J. P., Bismuth V., Laugier A. et Descamps J., Ann. Radiol., 1962, *5*, 577.
15. Desprez-Curely J. P., Bismuth V., Fron P. et Bourdon R., Ann. Radiol., 1963, *6*, 437.
16. Desprez-Curery J. P., Bismuth V., et Bourdon R., Ann. Radiol., 1965, *8*, 1.
17. Ditshek T., Blahut R. J. et Kittleson A. C., Radiolgy, 1963, *80*, 175.
18. Fron P., *La lymphographie du membre supérieur*, teză, Paris, 1962.
19. Gould R. Y., et Schaffer B., Surg. Gyn. Obst., 1962, *114*, 683.
20. Jackson L., Wallace S., Burton S., Gould J., Kramer S. et Arthur J., Ann. Int. Med., 1961, *54*, 870.
21. Justin Besançon L., Pequignot H., Galey J. J., Renaut P. et Even Ph., Sem. Hôp. Paris, 1963, *39*, 1 179.
22. Kinmonth J. B., Ann. Roy. Coll. Surgeons, England, 1954, *15*, 300.
23. Kittredge R. D., Hashim S., Roholt H. B., Van Ittalie Th. B. et Finby N., Am. J. Roentgen., 1963, *90*, 159.
24. Kritter H., Arvay N., Picard J. D. et Manlot G., Ann. Rad., 1962, *5*, 55.
25. Manlot G., *Apport de la lymphographie dans l'étude du cancer du col de l'utérus. Confrontation anatomo-radiologique de 34 cas*, teză, Paris, Edit. Jouve, 1960.
26. Marchal G., Bernard J., Arvay N., Bilski-Pasquier G., Escoiffier J. et Picard J. D., Presse Méd., 1961, *69*, 2 253.
7. Marchal G., Bernard J., Arvay N., Bilski-Pasquier G., Picard J. D., Mathe G. et Brule G., Nouv. Rev. Franç, Hémat., 1962, *2*, 4.
28. Moulonguet-Doleris P., Arvay N., Picard J. D. et Manlot G., Bull. Ass. Franç. Cancer., 1961, *98*, 491.
29. Moulonguet-Doleris P., Arvay N., Picard J. D. et Manlot G., J. Radiol. Electrol., 1961, *42*, 881.
30. Papillon J., Dargent M. et Chassard J. L., J. Radiol. Electrol., 1963, *44*, 397.
31. Picard J. D. et Arvay N., Presse Méd., 1961, *69*, 24.
32. Picard J. D. et Manlot G., Ann. Radiol., 1962, *5*, 565.
33. Rouviere H., *Anatomie du systhème lymphatique de l'homme*, Paris, Masson et Cie Edit., 1932.
34. Servelle N., Arch. Mal. Coeur, 1963, *56*, 1.
35. Servelle M. et Cherigie E., Presse Méd., 1954, *62*, 1 749.
36. Schaffer B., Koelher P. R., Daniel C. R., Wohl C. T., Rivera E., Mayers W. A. et Skelley J. F., Radiology, 1963, *80*, 917.
37. Scheehan R., Hreshchyshyn M., Lin R. K. et Lessmann F. P., Radiology, 1961, *76*, 41,
38. Swanson G. E., Radiology, 1963, *81*, 473.
39. Turiaf J., Arvay N., Picard J. D., Servelle M. et Gentilini M., Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1962, 113, 753.
40. Viamonte M., Altman D., Parks R., Blum E., Devilacqua M. et Recher L., Radiology. 1963, *80*, 903.
41. Wallace J., Jackson L. et Greening R. R., Amer. J. Roentgenol., 1962, *88*, 97.
42. Wallace S., Jackson L., Schaffer B. et Gould J., Radiology, 1961, *76*, 179.

Scanned with OKEN Scanner

ALTERAREA ECHILIBRULUI ELECTROLITIC ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

DE

IULIU POPESCU

616.127 – 008.64 : 612.173.1

Electroliții, și în special ionii de potasiu, joacă un rol important în fiziologia miocardului atît ca acțiune directă pe miofibrile și conducerea stimulului sinusal, cît și în legătură cu ceilalți ioni, enzime sau anumite substanțe medicamentoase. Miocardul și musculatura decedaților în insuficiență cardiacă sînt anormal de sărace în K, P și Mg, în timp ce Na tinde să crească. Potasiul este mai scăzut în miocardul ventriculului celui mai solicitat. Se deosebesc kaliopenii prin deficit, prin depleție și pseudodepleție. Hematiile par să reflecte mai bine starea electrolitică decît dozările plasmatice. Cercetările noastre au arătat valori medii de Na și K intraglobular mai mari la cardiaci, concomitent de multe ori și cu o creștere a apei globulare și o dispersie a valorilor mai mare la cei gravi. Dezechilibrul hidroelectrolitic din insuficiența cardiacă apare ca urmare a unui exces absolut sau relativ de apă sau prin oboseala pompei metabolice celulare. Digitala schimbă raportul Na/K, cu cîștig de Na celular, mobilizează un supliment de Ca la fiecare sistolă și crește utilizarea energiei printr-o mai bună permeabilizare de membrană. Dozele toxice determină pierderi importante de potasiu.

De la cercetările clasice ale lui Ringer se cunoaște legătura dintre activitatea cardiacă și echilibrul atît de delicat al cationilor de K, Na și Ca, care, împreună cu enzimele celulare, sînt răspunzătoare de eliberarea, transformarea și utilizarea energiei. Ionii de K, în special, joacă un rol-cheie în fiziologia miocardului, atît ca acțiune directă pe miofibrile, cît și în legătură cu ceilalți ioni sau cu anumite substanțe medicamentoase. Ei activează procesele enzimatice și joacă un rol important în sinteza de glicogen și de proteine (2); (17).

Perturbările în echilibrul ionic al K organic au repercusiuni clinice considerabile în insuficiența cardiacă. Există, fără îndoială, o mare complexitate a rapoartelor dintre concentrația ionică și forța contractilă miocardică. Ionul K participă la diversele faze ale metabolismului celular, în special în timpul procesului de glicoliză și în fazele inițiale ale ciclului lui Krebs. El activează diverse enzime, care intervin în transferul de fosfați bogat energetici, cum sînt fructochinaza, fosfofructochinaza, piruvatochinaza, creatinfosfochinaza, acetat-coenzima-A-chinaza, miozin-ATP-aza. Ionii de K se găsesc în cantități mari în mitocondrii care conțin

aceste sisteme enzimatice şi în microsomi. O pierdere cît de mică de potasiu celular poate să compromită funcţia acestor enzime. Dacă concentrarea de K plasmatic creşte de 3—4 ori faţă de normal, inima se opreşte, iar dacă o cantitate de numai 6% K intracelular scapă către spaţiile extracelulare, moartea poate să survină rapid.

Conţinutul în ioni de Na şi K al miocardului variază de la o regiune a inimii la alta, Na fiind mai crescut şi K mai scăzut în ţesutul sinusului venos (pacemaker) şi în ţesutul de conducere. Potenţialul de repaus şi de acţiune mai scăzut în aceste locuri poate fi consecinţa acestei inegalităţi de distribuţie ionică regională (14).

Miocardita kaliopenică experimentală, produsă prin administrare de tiazidice şi regim lipsit de K, arată, pe lîngă leziuni miocardice cu caracter nespecific, anomalii proprii kaliopeniei. S-au găsit astfel aglutinări ale mitocondriilor perinucleare şi retracţia nucleilor, ca semne de hipotonie a mediului intracelular, sau alterarea miofibrilelor marginale cu intersarea probabilă a depolarizării de membrană (19).

Expresia fizică a mobilizării de electroliţi este constituită de fenomenele electrice ce se petrec la nivelul miofibrilei excitate, respectiv depolarizarea şi repolarizarea, în timpul cărora are loc o mare descărcare de energie, după unii de trei ori mai mare decît aceea eliberată prin scindarea de ATP. Cu cît iese mai mult K în sistolă, permiţînd unirea actinei cu miozina, cu atît contracţia devine mai energică. Incapacitatea expulziei de Na şi a reintegrării de K în diastolă determină oboseala miocardului. Experimental, s-a demonstrat că activitatea ATP-azei variază cu nivelul K seric, ea scăzînd atît în hiper-, cît şi în hipopotasemie.

Vom urmări în continuare starea electroliţilor serici şi eritrocitari în insuficienţa cardiacă, sindromul de hiponatremie din insuficienţa cardiacă, digitala şi transportul electrolitic, precum şi unele măsuri terapeutice.

ELECTROLIŢII ŞI INSUFICIENŢA CARDIACĂ

Cercetările ultimilor ani au arătat că miocardul şi musculatura scheletică a decedaţilor în insuficienţă cardiacă sînt anormal de sărace în K, P, Mg, în timp ce Na tinde să crească. Excesul de Na poate coexista cu niveluri joase serice. Acumularea intracelulară de Na nu poate fi detectabilă cînd se însoţeşte şi de un cîştig de apă celulară. Potasiul este mai scăzut în miocardul ventriculului celui mai solicitat, în cel stîng cînd apare staza pulmonară, în cel drept cînd apare staza hepatică. S-a observat de asemenea la cardiaci o întîrziere în excreţia potasiului administrat oral (22); (12).

Trebuie deosebite trei feluri de kaliopenii la cardiaci (20).

Forma cea mai cunoscută este *deficitul de potasiu*, ce rezultă fie dintr-o lipsă de aport, fie prin pierderi mari de potasiu, ca după salidiuretice, diaree, vărsături, nefropatii tubulare. Administrarea de K refacechilibrul electrolitic.

Depleția de potasiu este consecința unei tulburări metabolice care face celula incapabilă să rețină potasiul și de aceea administrarea suplimentară de potasiu rămîne fără rezultat. În formele grave, kaliemia se restabilește o dată cu ameliorarea clinică, după compensare persistînd încă multă vreme o ușoară kaliopenie.

Pseudodepleția rezultă din scăderea rezervorului de K prin reducerea masei celulare, în special a celei musculare. Aspectele menționate se pot intrica, un cardiac de multă vreme la pat, subnutrit și tratat cu diuretice poate să prezintă deficit, depleție și pseudodepleție. Kaliemia este mai mult influențată de deficit, decît de depleție. Un deficit de K de 25% se poate traduce prin hipokaliemie, în timp ce o depleție de 50% poate să nu influențeze nivelul potasiului sanguin.

Cercetătorii (4), (20) care au urmărit la cardiaci sodiul și potasiul „schimbător" (Na^e, K^e) prin izotopi (Na^{24}, K^{42}) au găsit K^e scăzut și Na^e crescut, iar în perioadele de ameliorare un K^e ce se corijează progresiv. Sodiul schimbător total a fost de 57,8 $mEq^0/_{00}$ la cardiaci, față de 45,5 mEq la martori, valorile medii de potasiu schimbător au fost de 35,4 $mEq^0/_{00}$, față de 37,2 mEq la martori, iar apa totală de 62,9% în insuficiența cardiacă, față de 54,6 la normali. Raportul Na^e/K^e a fost 1,75 la cardiaci, față de 1,24 la grupa de control. Formarea edemelor s-a însoțit de o creștere a Na din organism. Emoțiile repetate accentuează tulburările cardiace atît prin pierderi importante de K, cît și printr-o exagerare a depolarizării miocardice.

ELECTROLIȚII ERITROCITARI

Concentrația hematiilor în Na și K la mamifere variază cu specia, cele mai multe, între care și omul, avînd K intracelular (K^i) crescut și Na intracelular (Na^i) scăzut. Mișcarea lor prin membrana celulară se face prin scurgere, prin difuziune sau cu ajutorul pompei de cationi (13) (fig. 1).

Kaliemia reflectă infidel conținutul celular. Biopsiile musculare sau miocardice sînt mijlocul direct de a explora K^i, dar dozările sînt delicate și nu se pot aplica decît unui număr mic de cazuri. Hematiile par să reflecte starea electroliților celulari, dar ele nu reprezintă decît 6—7% din potasiul total și se comportă întrucîtva diferit de compartimentul muscular. Potasiul globular se schimbă de cel puțin patru ori mai lent ca cel muscular și nu există dovezi despre eventualele corelații dintre concentrarea potasică a celor două țesuturi. Pe de altă parte, cantitatea de plasmă recoltată dintre hematii variază considerabil după centrifugare, chiar dacă s-a folosit numai stratul globular inferior (5).

O scădere a electroliților extracelulari cere pentru menținerea echilibrului osmotic o scădere și a electroliților globulari sau o creștere de apă globulară. Cunoașterea numai a conținutului plasmatic nu poate să prevadă dacă alterarea acestor variabile s-a produs și în mediul celular. O creștere a conținutului hidric globular poate să rezulte dintr-o retenție de apă în țesuturi, ca după administrarea de hormoni, printr-o creștere a electroliților globulari, ca în acidoză sau prin scăderea hemoglobinei din

hematii, ca în anemiile feriprive, condiţii care adeseori se întîlnesc şi în insuficienţă cardiacă (16).

La cei mai mulţi cardiaci decompensaţi, concentrarea de Na şi K în plasmă şi de K în hematii este normală, în timp ce Na globular creşte, reflectînd eventuale modificări ale echilibrului sodat (7). În formele grave creşte uneori şi K globular.

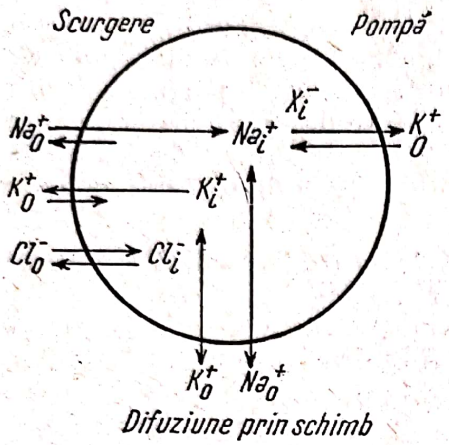


Fig. 1. — Diagramă celulară caracterizînd variatele moduri de mişcare a cationilor prin membrană: *scurgere pasivă* în direcţia gradienţilor chimici; *difuziune prin schimb* de Na pentru Na şi K pentru K; *pompă activă* cu mişcarea ionilor împotriva gradientului de potenţial electrochimic (după Hoffmann)(13).

În insuficienţa cardiacă severă, Kaufman (17) distinge fie o creştere de Na^i cu scădere de K^i, fie un sindrom de diluţie plasmatică cu concentrare electrolitică eritrocitară mare şi deshidratare globulară, fie un sindrom de depleţie sodată globală, plasmatică şi globulară.

Bergogne (3), în 3 cazuri mortale, găseşte un caz cu Na^i crescut, K^i scăzut şi cifre plasmatice normale, un alt caz cu scădere importantă de Na şi K plasmatic şi moderată globular (sindrom de hiponatremie şi hipopotasemie) şi la un al treilea o scădere plasmatică, cu conservarea electrolitică globulară.

Valorile extreme individuale, în special pentru Na^i+K^i, arată o foarte largă răspîndire, mai cu seamă în cazurile grave. După Flear (12), valorile medii găsite au fost: Na = 24,7 mEq (valori extreme în formele uşoare 15—32 mEq; în formele mijlocii 10—39 mEq; în formele severe 0—50 mEq); K=102,3 mEq (valori extreme 95—112, 94—116 şi, respectiv, 65—122 mEq); Na + K = 126,2 mEq (valori extreme 118 — 145, 110—141 şi, respectiv, 68—150 mEq). Valorile mari de Na şi K^i s-ar datora probabil utilizării îndelungate a glicosizilor cardiaci, care influenţează trecerea de K şi Na prin membrana globulară, sau excesului de aldosteron, care s-ar opune pierderii de K celular.

În insuficienţa respiratorie cronică şi cord pulmonar Na^i a fost mult crescut, iar K^i scăzut, ca şi sediul plasmatic, proporţional cu gravitatea bolii. Totalul celor doi cationi a fost de 185,5 mEq/l la cardiaci, faţă de valori medii de 111,5 mEq/l la martori. Deplasarea Na către hematii şi a K către spaţiul extracelular reflectă decompensarea cardiorespiratorie cu acidoză.

Rezultatele provizorii ale cercetărilor noastre pe 33 de bolnavi în insuficienţă cardiacă de diferite etiologii (valvulari, cardiopatie ischemică, cord pulmonar) şi variate grade de boală au arătat valori medii de Na şi K intraglobular mai mari la cele trei categorii de bolnavi (Na^i = 14,5; 14,9; 14,1 mEq‰, iar K^i=108,3; 108,3; 107,2 mEq‰) faţă de martori (Na^i = 11,8 mEq‰; K^i=98,8 mEq‰). În cîteva cazuri foarte grave, Na^i a fost mult mai crescut (18,3—24,3 mEq‰), concomitent cu creşterea şi a apei globulare (67—68,9% faţă de 65% la normali), dar în general nu au fost diferenţe ale conţinutului electrolitic între bolnavii ede-

matoși și cei fără edeme. Valorile extreme de Na^i și K^i au fost mai răspîndite la bolnavi decît la martori, cu o dispersie a valorilor mai mare la cei gravi. Totalul cationilor globulari ($Na^i + K^i$) a fost mai crescut la cardiaci (122,5 $mEq^0/_{00}$) față de martori (110,6 $mEq^0/_{00}$). Nivelul de Na și K plasmatic însă la toate categoriile de cardiaci a fost aproape identic cu valorile întîlnite la martori.

SINDROMUL DE HIPONATREMIE

Termenul de „sindrom hiponatremic", „hipotonie osmotică" sau „sindrom de diluție" se referă la o stare clinică caracterizată prin reducerea concentrării serice de sodiu, atît la cardiacii edematoși, cît și la needematoși.

Stările de hiponatremie se datoresc uneori unei *depleții absolute de sodiu* prin pierderi importante de lichid gastrointestinal, acidoză diabetică, insuficiență suprarenală și unele boli renale cronice. Este o scădere rapidă și progresivă de sodiu, capabilă să răspundă la un tratament cu soluții hipertonice de NaCl.

Alteori, apare ca urmare a unui *exces absolut de apă* (intoxicație cu apă), concomitent cu o stare de retenție hidrică, ca la cardiacii în excesivă hidratare, sau numai printr-o *disproporție sodiu-apă*, forma diluțională absolută a hipotoniei osmotice, în care apa depășește depozitele de sodiu, care pot fi mari sau mici, cu sau fără edeme. Între aceste două extreme se află o serie de tulburări de *disnatremie prin diluție relativă*, ca la majoritatea insuficienților cardiace cronice.

În sfîrșit, dezechilibrul hidroelectrolitic poate fi consecutiv oboselii pompei metabolice de Na sau a acelor mecanisme de care depinde distribuția diferențială de ioni prin membrana celulară, cu menținerea unei concentrări joase de Na și crescute de K intracelular. Acest fenomen contribuie la menținerea stării de hiponatremie și a fost denumit *sindromul de oboseală celulară* (fig. 3) (10); (1).

O serie de factori patogenici sînt implicați în realizarea acestor stări anormale. Mai întîi intervine scăderea filtrării glomerulare și creșterea reabsorbției tubulare pentru Na și apă. Apoi dereglarea mecanismelor reglatorii de volum și în special a concentrării osmotice totale a lichidelor, care fac să apară un nou *steady state* anormal, ce se menține o perioadă lungă de timp. Oricare ar fi cantitățile absolute de solviți activi și apă ale organismului, concentrația osmotică este sub limitele normale.

Eliberarea de ADH și formarea senzației de sete răspund fie anormal la stimuli normali, fie în mod normal la stimuli anormali. Receptorii avînd o nouă poziție, răspund inadecvat la ADH și la sete. Stimulul hipovolemic duce la antidiureză și hiponatremie, în ciuda prezenței de edeme. Poate că și osmoreceptorii au o nouă poziție.

Schimburile anormale de cationi prin membrana celulară pot fi de asemenea cauza unor tipuri de hiponatremie. La unii, hiponatremia pare să fie datorată diluției prin retenție de apă sau prin pierdere de K și deplasare internă de Na. La alții, oboseala proceselor active celulare men-

ţine o diferenţă de distribuţie a ionilor de Na şi K prin membrana celulară, K iese din celulă, iar Na fie că îi ia locul şi o dată cu el pătrunde şi apa, fie că se acumulează în lichidele unor mari depozite.

Retenţia primară de apă şi hiponatremia secundară (sub 130 mEq) pot să apară în cursul unei insuficienţe cardiace cu regim hiposodat, cînd dezechilibrul hemodinamic şi metabolic se intensifică în urma scăpării miocardului de sub acţiunea digitalei, prin doze insuficiente sau, dimpotrivă, prin supradozare. Alteori, consecutiv folosirii intensive de saliuretice sau răşine schimbătoare de cationi. Administrarea de soluţii saline duce în general la o accentuare a lichidelor extracelulare şi la agravarea insuficienţei cardiace.

Clinic ne gîndim la apariţia sindromului de hiponatremie la cardiacii cronici, după repetate compensări şi decompensări, care au necesitat o îndelungată terapie cu tonicardiace, diuretice şi regim declorurat şi care nu mai răspund medicamentelor convenţionale. Bolnavii sînt grav decompensaţi, edemaţiaţi pînă la anasarcă, cu stază sanguină în majoritatea organelor. Examenele de laborator arată hiponatremie, hipoproteinemie, anemie şi hematocrit scăzut (28).

DIGITALA ŞI TRANSPORTUL ELECTROLITIC

Ionii de Na şi K se scurg în mod continuu înăuntrul şi în afara celulelor, în direcţii determinate de gradientul de concentraţie ionică şi de gradientul potenţialului electric. Digitala schimbă raportul Na/K prin cîştig de sodiu celular şi creşterea utilizării energiei printr-o mai bună reglare a permeabilităţii de membrană.

S-a demonstrat pe preparate experimentale de miocard că glicosizii digitalici inhibă transportul activ de ioni Na în afara celulei, efect observat pretutindeni în celulele regnului animal. Expunerea unei muşchi papilar ventricular de pisică într-o soluţie de ouabaină la o concentrare de 0,01 *mM* determină inhibiţia transportului activ electrolitic, cu acumulare de Na celular, pierdere de K, tumefacţie celulară şi scăderea diferenţei de potenţial electric de repaus a membranei celulare. Chiar şi pe fragmente de membrană celulară, glicosizii cardiaci împiedică această mişcare ionică.

Reducerea de Na în mediu, cît timp presiunea osmotică rămîne nemodificată, nu pare să influenţeze activitatea digitalică, reducerea de K intensifică însă manifestările sale toxice. Este posibil ca şi fracţiunea Ca să acţioneze asupra consumului de O_2 mitocondrial sau de activarea mecanismului ATP-azic. Dintre toate ţesuturile musculare, miocardul este cel mai sensibil la modificările de Ca. Efectul inotrop pozitiv al tonicardiacelor ar rezulta dintr-o mobilizare suplimentară de calciu, ce s-ar produce la fiecare bătaie. Dozele toxice de digitală produc o pierdere exagerată de K şi un cîştig prea mare de Na miocardic, în schimb dozele terapeutice sau rămîn fără efect, sau determină numai o uşoară creştere de potasiu celular. Efectul glicosizilor asupra repartiţiei cationilor în miocard s-ar datora inhibiţiei pompei de Na-K, prin inhibiţia ATP-azei (14). Din acest motiv, gradientul potasic şi potenţialul de repaus scad, în timp ce excitabilitatea celulară creşte. Acţiunea toxică digitalică este întreţinută, aşadar, de toţi factorii care în ultimă instanţă produc hipopotasemie, hipercalcemie şi hipernatremie (6).

Hipopotasemia este elementul favorizant cel mai important al intoxicației. Diureticele tiazidice și mercuriale, care tind să antreneze o alcaloză hipokaliemică, sînt adeseori în cauză, făcînd miocardul mai sensibil la acțiunea digitalei. Diurezele abundente, pe de o parte, cresc eliminarea de potasiu, iar pe de alta mobilizează digitala din lichidele de edem. Excesul de Na și Ca, ca și deficitul de Mg, accentuează acest efect. Efedrina și adrenalina prin creșterea excitabilității, rezerpina prin eliberarea de catecolamine la nivelul inimii, glucoza și insulina prin mobilizări ionice, mai ales de K, potențializează efectul toxic. Rezerpina crește toxicitatea digitalei în special la bolnavii în fibrilație atrială, prin apariția de bradicardie și extrasistole ventriculare (18); (9).

Între factorii favorizanți sînt citate apoi bolile pulmonare cronice, probabil printr-o saturație insuficientă cu oxigen, care întîrzie transferul de potasiu. Bolile renale sau hepatice sînt circumstanțe în care dozele uzuale de digitală pot să producă de asemenea toxicitate. În aceste cazuri, supradozajul este numai relativ. Toleranța la digitalice crește de cîteva ori, dacă substanța este injectată în vena portă. Animalele în insuficiență cardiacă și cu ficatul compromis sînt mai susceptibile la intoxicație (23). Pacienții vîrstnici sînt mai predispuși la intoxicație și mai intoleranți la variațiile de dozaj. Proasta lor toleranță față de digitală, chiar în doze moderate, ține de faptul că bătrînii sînt adesea într-o stare de subnutriție cronică, au primit doze mai mari de diuretice și de laxative și prezintă mai frecvent leziuni miocardice. Agravarea semnelor de insuficiență cardiacă este primul semn de intoxicație în 7% din cazuri. În insuficiențele cardiace avansate, conținutul potasic al miocardului fiind foarte redus, intoxicația poate să apară și la doze mici de digitală. Pe de altă parte, supradozajul digitalic accentuînd pierderile de potasiu, perpetuează ireductibilitatea cardiacă (24).

Cei mai mulți cred că dozele terapeutice de digitală produc un mic cîștig de potasiu celular, iar dozele mari o pierdere. Potasiul nu pare să fie un antagonist specific al digitalei; el abolește bătăile ectopice și la cei ce au primit digitală și la ceilalți. El nu înlătură un bloc atrioventricular digitalic, dimpotrivă îl potențializează. Antagonismul lor se bazează numai pe efectul depresor nespecific asupra ritmului ectopic.

MĂSURI TERAPEUTICE

Potasiul joacă un rol important în *tratamentul insuficienței cardiace*, unde aportul poate fi redus și deficitul accentuat prin diuretice. Cînd aportul dietetic este crescut și terapia diuretică intermitentă, nu apar semne de deficiență potasică. Tratamentul cu doze moderate orale pare indicat numai cînd există pericolul unui deficit, depleția nu cere măsuri de înlocuire, ea se corijează cînd starea cardiacă se ameliorează și cînd aportul alimentar devine suficient. Regimul de spital conține aproximativ 60 mEq/zi. Cînd pierderile de K s-au ivit după o diureză excesivă, dozele vor fi în general mari la început, 5—10 g oral în doze fracționate, apoi se scad treptat la 0,5—1 g de 3 ori pe zi. Clorura de K are față de citratul de K un dublu avantaj, este acidifiantă și aptă să corijeze un deficit în clor. Cîteva tablete (4—6) de potasiu efervescent

în suc de fructe sau bulion de legume sînt bine tolerate. De asemenea tartratul de K, sare organică (Nati — K, Nativelle, cu 33,24% K). Din nefericire, cele mai multe săruri de K în doză terapeutică dau adeseori greaţă, vărsături sau arsuri gastrice (8). Experienţa clinică şi observarea pacienţilor înainte şi după tratament vor da o idee asupra introducerii K în tratamentul insuficienţei cardiace.

Cînd este necesară administrarea i.v. să nu se dea cantităţi prea mari la digitalizaţi (doză optimă 30—40 mEq/oră), altfel se sumează efectului toxic al tonicardiacului şi poate să determine o tahicardie ventriculară (24). De asemenea să nu se dea concomitent cu vreun diuretic, deoarece potasiul se pierde în cea mai mare parte prin urină.

Tratamentul polarizant cu glucoză + insulină + potasiu, preconizat de Sodi-Pallares (26), pleacă de la ideea că orice agresiune a miocardului determină o creştere de NaCl şi de apă în mediul intracelular, concomitent cu o pierdere celulară de K şi Mg. Hipoxia, miocarditele, infarctul miocardic, intoxicaţia digitalică, sînt cele mai importante cauze de alterare energetică celulară şi de modificări electrolitice. Ori de cîte ori miocardul pierde cantităţi însemnate de K^i, celulele sale se depolarizează şi apar anumite tulburări. Tratamentul polarizant are meritul de a grăbi restituţia ionului K către celule o dată cu intrarea de glucoză în celule şi de a favoriza întoarcerea de Na către spaţiile extracelulare. El are o acţiune favorizată atît asupra fibrei cardiace, cît şi asupra pompei de Na — K, care guvernează schimburile ionice, potenţialul de membrană şi tonusul muscular. Evoluţia clinică a insuficienţei cardiace şi a infarctului miocardic este mai bună, gradul şi durata insuficienţei cardiace mai reduse, iar tulburările de ritm sînt mai rare şi mai puţin grave, sub tratamentul polarizant.

În sindromul de hiponatremie numai reducerea disproporţiei dintre debitul cardiac şi nevoile metabolice ale organismului poate să mobilizeze edemele şi să restabilească tonicitatea lichidelor interstiţiale. Diureticele vor accentua hipotonia osmotică, administrarea de sodiu va declanşa un edem pulmonar sau cerebral, iar ingestia de mari cantităţi de lichide, pentru a forţa diureza, va determina intoxicaţia cu apă. Tratamentul cel mai potrivit constă dintr-un regim cît se poate de sec, de obicei bine suportat de bolnavi, care în general sînt adipsici, concomitent cu corticoizi, care măresc filtratul glomerular, anticoagulante dicumarinice, suplimente de potasiu şi tonicardiace.

Măsurile terapeutice *în intoxicaţia digitalică* vor urmări să elimine digitala din ţesuturi, să refacă deficitul de K al miocardului, să scadă calciul ionic seric şi să amelioreze permeabilitatea de membrană. Din nefericire, digitala cere timp pentru a fi excretată, iar administrarea de K intravenos nu este lipsită de riscuri. Trebuie subliniat că sărurile de K sînt indicate numai în tulburările de excitabilitate, în cele de conducere digitală şi potasiul acţionează sinergic, indiferent de modul lor de administrare. Suplimentările de potasiu sînt valoroase numai în unele tulburări de ritm datorate digitalei, cum sînt extrasistolele atriale şi ventriculare sau tahicardia ventriculară şi nocive în blocul atrioventricular şi în fibrilaţia atrială cu bloc. Cînd survin extrasistole sub digitală, continuarea terapiei cu glicosizi cardiaci poate duce la fibrilaţie ventriculară, iar suprimarea lor la o insuficienţă cardiacă progresivă. În aşa-zisele insuficienţe cardiace

Scanned with OKEN Scanner

refractare la tratament trebuie să ne convingem dacă nu există un dezechilibru electrolitic, tireotoxicoză, embolii pulmonare sau o infecție latentă (23).

În intoxicația digitalică, administrarea orală de 3—8 g de KCl zilnic face să dispară de cele mai multe ori aritmia. Se pare că glutamatul monopotasic este mai eficace ca alte săruri de potasiu (16). În cazurile de mare urgență, la pacienții în șoc prin tahicardie ventriculară, în tahicardiile paroxistice sau în stări de prefibrilație ventriculară se va recurge la perfuzii de 1—2 ore cu KCl 20—30 mEq (1,5—3 g) în 500 ml glucoză 5%, doză ce poate fi repetată sub control electrocardiografic, deoarece potasiul poate și el să deprime nodul atrioventricular. După obținerea efectului terapeutic se va continua per oral în doze de 2 g KCl la fiecare 4 ore (fig. 2).

Să nu se uite că și K este toxic, dozele mari încetinesc conductibilitatea și determină o profundă depresiune cardiacă. Cele mai multe dintre efectele toxice severe ale potasiului apar la pacienții cu potasemia normală. Pentru evitarea complicațiilor hiperkaliemiei iatrogene, administrarea intravenoasă să se execute numai sub control electrocardiografic.

În intoxicații digitalice severe, accidentale sau prin încercări de sinucidere, potasiul se va administra în asociație cu procainamida. După golirea stomacului și perfuzia cu KCl, se va face intravenos 50 mg de procainamidă la fiecare 2 min, pînă ce presiunea sanguină începe să scadă, apoi injecțiile se vor repeta la fiecare 10 min. Pe cale orală se va da 1 g la început, apoi 0,5 g la fiecare 3—6 ore. Semnele de toxicitate la procainamidă constau din roșeața feței, reacții febrile sau alergice, amețeli, hipotensiune arterială, modificări de *QRS*.

Atît excesul de digitală, cît și de calciu seric ionizabil, pot să altereze permeabilitatea membranelor celulare și să împiedice reintrarea K în celule în perioada de repaus. Împotriva acestei sinergii digitală-calciu se pot folosi agenți chelatori de calciu, capabili să scadă acest efect blocant și să înlăture aritmiile. Versenatul de Na (EDTA) în doze de 300—600 mg intravenos în 250 ml de glucoză 5% timp de 15—20 min poate fi folositor în intoxicațiile severe, unde injecțiile de K nu au dat satisfacție. Cel mai eficient agent de corectat aritmiile digitalice pare să fie însă difenilhidantoina (Dilantin) (fig. 3 și 4), care reduce concentrațiile de Na celular și face să crească K intracelular. Prin creșterea de K^i și creșterea potențialului de repaus a membranei celulare s-ar putea explica acțiunea antiaritmică a acestei substanțe.

Cercetări foarte noi (27) au reușit să reducă experimental mortalitatea prin aritmii de origine digitalică de la 60% la 5%, fapt care a permis folosirea difenilhidantoinei (DPH) și la bolnavi, cu rezultate excelente. Se administrează lent intravenos la fiecare 10—15 min, pînă se oprește aritmia sau pînă se atinge doza maximă de 15 mg/kg sub control electrocardiografic. După corecția aritmiei se continuă cu 100 mg oral la fiecare 6—8 ore.

Scanned with OKEN Scanner

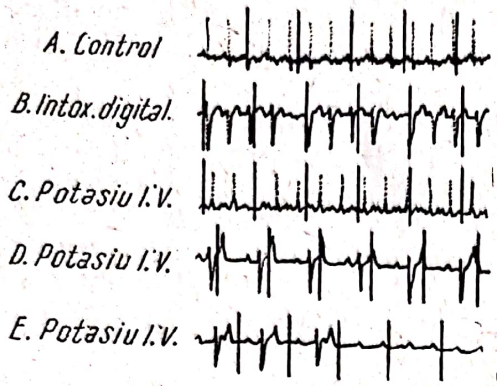


Fig. 2. — Electrocardiograme la cîine, demonstrînd efectul antiaritmic al potasiului în tratamentul intoxicației digitalice și pericolul opririi cardiace prin supradozaj (după Tsu-Wang Lang (27).

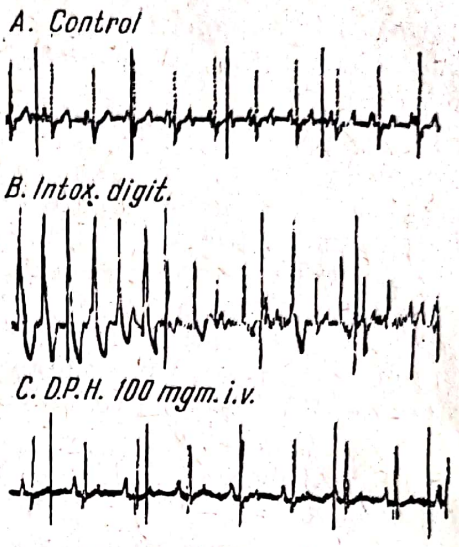
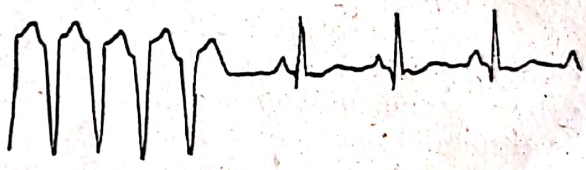


Fig. 3. — Electrocardiograme la cîine, demonstrînd efectul antiaritmic al difenilhidantoinei (DPH) într-o aritmie digitalică. (după Tsu-Wang Lang) (27)

Fig. 4. — Electrocardiogramă la un bolnav cu tahicardie ventriculară datorată intoxicației digitalice și înlăturarea ei prin administrare de 100 mg difenilhidantoin intravenos (după Tsu-Wang Lang) (27)



În concluzie, trebuie insistat asupra valorii echilibrului electrolitic în insuficiența cardiacă și în special a patologiei ionilor de K, a căror importanță clinică este considerabilă.

Institutul de medicină internă,
București

BIBLIOGRAFIE

1. Agna J. Knowles H., J. Lab. Clin. Med., 1958, **51**, *3*, p. 359.
2. Agress C., *The biochemical diagnosis of heart disease*, Thomas-Publ. Ill. 1963.
3. Bergogne Cl., Delaville G. et Welter E., Presse méd., 1962, **22**, p. 1 103.
4. Birkenfeld L., Leibman J. a. O'Meara M., J. Clin. Invest., 1958, **37**, *5*, p. 687.
5. Czaczkes J., Ullmann T., a. Bar-Kaba Z. — J. Lab. Cl. Med., 1963,**61**, *5*, p. 873.
6. Cunescu V. și Pîrvu V. — Med. int., 1965, *3*, p. 257.
7. D'Amigo G., Am. J. Med. Sc., 1958, **236**, *2*, p. 156.
8. Dérot M., Assan R. et Rosselin G., Presse méd., 1965, **73**, *28*, p. 1 617.
9. Dick H., Cowley E. a. Fisher W., Arch. Int. Med., 1962, **109**, *5*, p. 503.
10. Elkinton J., Circulation, 1956, **14**, *6*, p. 1 027.
11. Elkinton J., Circulation, 1965, **21**, *6*, p. 1 184.
12. Flear C., Hughes P. a. Quinton A., Acta Med. Scand., 1958, **162**, *4*, p. 307.
13. Hoffmann J., Circulation, 1962, **26**, *5*, Supp. II, p. 1 201.
14. Holland W., Circulation Res., 1964, **15**, *5*, Supp. II, p. 85.

15. Holmes J., Edema, Saunders W. Comp. Phil., 1960.
16. Keitel H. a. Jones H., J. Lab. Clin. Med., 1959, **54**, *2*, p. 262.
17. Kaufmann H., Delaville G. et Bergogne Cl., Sem. Hôp. 1963, *15*, p. 467.
18. Lown B. a. Ehrlich L., Circulation, 1961, **24**, *5*, p. 1 185.
19. Maurat J., Mercier J. et Ledoux Ch., Arch. Mal. Coeur, 1965, **58**, *7*, p. 1 004.
20. Nagant C., Busset R. u. Collet, R., Schweiz. Wschr., 1964, *10—12*, p. 349.
21. Page, E., Circulation, 1964, **30**, *2*, p. 237.
22. Reynolds E., Am. Heart J., 1965, **70**, *1*, p. 1.
23. Rodensky P., Arch. Int. Med., 1961, **107**, *2*, p. 108.
24. Soffer A., Arch. Int. Med., 1961, **107**, *5*, p. 681.
25. Soderman W., New Engl. J. Med., 1965, **273**, *2*, p. 93.
26. Sodi Pallares D., Arch. Inst. Cardiol. Mexico, 1964, *34*, p. 675.
27. Tzu-Wang Lang, Bernstein H. a. Barbieri F., Arch. Int. Med., 1965, **116**, *4*, p. 573.
28. Weston R., Grossman I. a. Borun E., Am. J. Med., 1958, **25**, *4*, p. 558.

Primit la 25 ianuarie 1966

Scanned with OKEN Scanner

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

NOTA I. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AMBULATORIU AL BOLNAVILOR HIPERTENSIVI

DE

J. H. MOYER și A. N. BREST

616.12–008.331.1–08–039.57

Majoritatea bolnavilor cu hipertensiune diastolică moderată pînă la gravă necesită doze medicamentoase duble sau triple pentru a se obține scăderi semnificative ale tensiunii. Combinarea unui diuretic tiazidic cu hidralazina sau metildopa este deosebit de eficace la bolnavii cu tensiuni moderat crescute. Cazurile de hipertensiune gravă sau cu progresie rapidă pot necesita un tratament constînd dintr-un diuretic tiazidic, guanetidină și metildopa.

În concluzie, puțini sînt bolnavii a căror tensiune nu poate fi redusă la nivel normal printr-o alegere și o dozare judicioasă a medicației antihipertensive de care dispunem.

Combaterea eficace a hipertensiunii prin terapie medicamentoasă ameliorează considerabil prognosticul bolnavilor hipertensivi.

INTRODUCERE

Perspectivele de succes ale unui tratament îndelungat al bolnavilor cu hipertensiune cronică sau progresivă au crescut mult datorită existenței unor medicamente noi, care scad în mod eficace tensiunea arterială, dar cu mai puține efecte secundare neplăcute decît antihipertensivele mai vechi. În același timp, medicamentele mai vechi își păstrează încă un loc bine definit în tratamentul acestei boli extrem de răspîndite și care amenință potențial viața bolnavilor. Vom descrie deci proprietățile cîtorva tipuri diferite de compuși antihipertensivi, mai vechi și mai noi, și indicațiile lor, înainte de a schița un plan de tratament prin care se poate obține un efect antihipertensiv maxim, prin folosirea judicioasă a diferitelor medicamente utilizate izolat sau combinate între ele. Lucrarea de față descrie procedeele terapeutice folosite în clinica noastră și nu s-a încercat o prezentare de ansamblu a literaturii în acest domeniu.

ST. CERC. MED. INT., 1966, T. 7, NR. 4, P. 323–333

Scanned with OKEN Scanner

FARMACOLOGIA CLINICĂ A MEDICAMENTELOR ANTIHIPERTENSIVE UTILE.

Diuretice

Agenţii diuretici posedă proprietăţi antihipertensive proporţionale cu acţiunea lor natriuretică, deşi pierderea totală de sare din organism poate să nu fie nici cauza directă, nici singura cauză a scăderii tensionale. Freis (7) a sugerat că efectele hipotensive obţinute ar putea fi puse în legătură cu scăderea volumului plasmatic şi cu scăderea consecutivă a debitului cardiac. De atunci s-a arătat totuşi că reducerea tensiunii obţinută prin agenţi diuretici se menţine chiar după corectarea hipovolemiei care o însoţeşte (9). Pe lîngă aceasta, s-a mai constatat că volumul plasmatic revine spontan la nivelul dinainte de tratament după administrare prelungită de derivate tiazidice (5), în timp ce reducerea tensiunii persistă. Este probabil că administrarea tiazidelor şi a altor agenţi diuretici influenţează gradientul ionilor de sodiu existent între spaţiile intra- şi cele extracelulare; acest efect ar putea explica modificările consecutive ale reactivităţii vasculare (8).

Diureticele tiazidice şi ftalimidina sînt deosebit de indicate pentru un tratament de lungă durată al hipertensiunii, din mai multe motive. În afară de acţiunea lor antihipertensivă, aceşti compuşi au eficacitate chiar cînd sînt administraţi pe cale orală; deşi efectul lor este ceva mai mare asupra pacientului în poziţie ortostatică, reducerea tensională se manifestă efectiv şi în clinostatism; fenomenele secundare sînt rare, iar doza de întreţinere obişnuită, în ciuda administrării prelungite, nu produce un dezechilibru electrolitic accentuat, în afara cazurilor în care bolnavul suferă de complicaţii suplimentare (insuficienţă cardiacă sau leziuni renale). Cînd aceste complicaţii există, trebuie să se adauge o doză suplimentară de potasiu în alimentaţie, pentru evitarea unor tulburări electrolitice iatrogene severe. La aproximativ 40—50% din cazurile tratate cu clorotiazidă sau hidroclorotiazidă se obţine o scădere semnificativă a tensiunii arteriale. Dozele obişnuite sînt 1 000 mg (1 g) de clorotiazidă (Diuril)[R] zilnic sau 100 mg hidroclorotiazidă (Esidrex, Hydrodiuril, Oretic)[R] zilnic la începutul tratamentului. După două săptămîni, doza zilnică este redusă la jumătate, pentru întreţinere. Dozele natriuretice echivalente ale diferiţilor derivaţi de tiazidă şi ale diureticelor orale înrudite, cum este chinetazona (Hydromox)[R] produc răspunsuri antihipertensive similare.

Compuşii ftalimidinei, ca şi derivaţii de benzotiazidină, sînt agenţi diuretici utili, bine toleraţi şi eficace pe cale orală. Efectul antihipertensiv al compusului ftalimidinei, clortalidona (Hygroton)[R] este similar aceluia al derivaţilor tiazidici (tabelul nr. 1) (4). În comparaţie cu clorotiazida, clortalidona are o acţiune natriuretică similară, dar cu efect de mai lungă durată. În timp ce efectul diuretic al clorotiazidei dispare în general după 12—18 ore, acţiunea clortalidonei poate persista 48 de ore sau mai mult. Efectul antihipertensiv maxim al clortalidonei se poate obţine cu doze de 100—200 mg, zilnic timp de 2 săptămîni, după care dozele pot fi adesea scăzute pînă la 100—200 mg de trei ori pe săptămînă (deci la două zile).

Încă mai important decît efectul lor antihipertensiv este faptul că diureticele tiazidice şi ftalimidinice cresc eficacitatea altor agenţi antihi-

Tabelul nr. 1

Răspunsul hipotensiv la diverşi agenţi diuretici

Medicamentul şi doza	Nr. bolnavi	În decubit				În ortostatism			
		Normotensiune*		TAM redusă >20 mm Hg sau normotensiune		Normotensiune*		TAM redusă > 20 mmHg sau normotensiune	
		Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Clorotiazidă (500 mg de 2 ori pe zi)	50	9	18	18	36	12	24	23	46
Hidroclorotiazidă (50 mg de 2 ori pe zi)	54	11	20	21	39	12	22	21	39
Flumetiazidă (500 mg de două ori pe zi)	17	2	12	7	41	8	47	9	53
Clortalidonă (100—200 mg/zi)	30	5	17	12	40	8	27	15	50
Chinetazonă (100—200 mg/zi)	29	5	17	12	41	7	24	12	41

* Normotensiune = tensiune arterială redusă la 140/90 mm Hg sau mai puţin.

TAM = Tensiune arterială medie.

N.B. — Dozele indicate sînt administrate timp de două săptămîni la începutul tratamentului, apoi se dă ca întreţinere jumătate din doza iniţială.

pertensivi, în mod specific a medicamentelor care deprimă sistemul nervos simpatic. Medicamentele simpatolitice cele mai puternice prezintă aceste

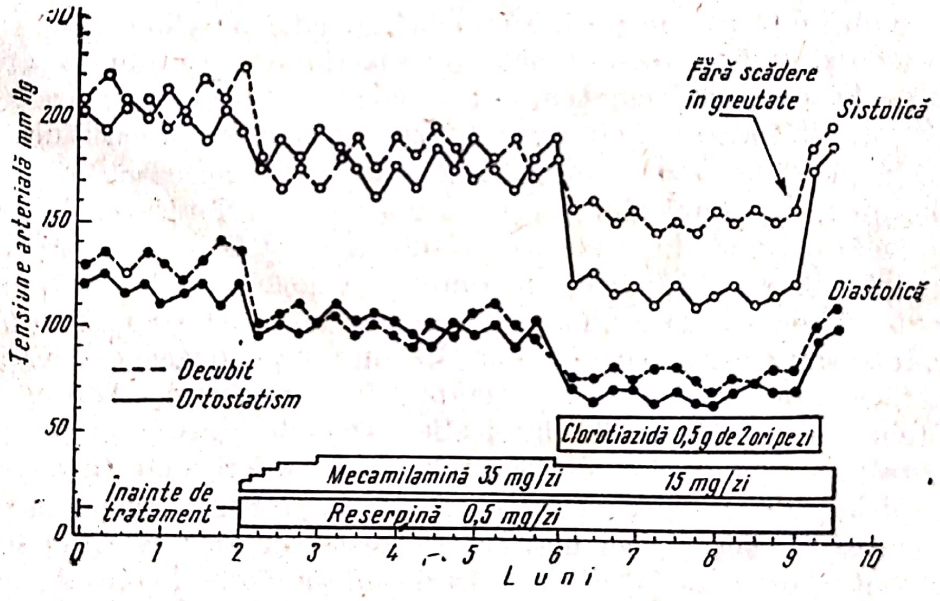


Fig. 1. — Intensificarea acţiunii antihipertensive prin clorotiazidă la bolnavul *B.E.* Cînd impulsurile simpatice sînt parţial blocate cu un agent ganglioplegic şi rezerpină, bolnavul prezintă un răspuns antihipertensiv moderat. Asocierea clorotiazidei la regimul medicamentos creşte în mod dramatic efectul hipotensiv, care scade cînd se întrerupe diureticul. Este interesant de remarcat că gradul de blocare ganglionară arătat de alţi parametri care nu figurează în grafic este de asemenea considerabil crescut prin administrarea concomitentă de clorotiazidă.

efecte sinergice în mod spectacular (fig. 1). Combinarea agenţilor diuretici cu alte medicamente care scad tensiunea va realiza adeseori efectul dorit la bolnavii care nu răspund numai la terapia diuretică.

Scanned with OKEN Scanner

Derivaţii de rauwolfia

Ne stau la dispoziţie un număr de diferiţi compuşi de rauwolfia (şi alţi compuşi cu acţiune similară), printre care alcaloizii puri izolaţi de *rauwolfia serpentina* (rezerpina, rescinamina şi deserpidina), diverse preparate care conţin mai mulţi alcaloizi activi (alseroxilon şi rădăcina întreagă) şi produşii sintetici analogi rezerpinei (sirosingopine). Deşi răspunsul hipotensiv obţinut prin aceşti derivaţi diferă prea puţin ca semnificaţie statistică, incidenţa efectelor secundare asociate variază. Îndeosebi incidenţa agitaţiei depresive pare să fie cea mai scăzută la fracţiunea alseroxilon (Rauwiloid)^{T}, rădăcina întreagă (Raudixin)^{R} şi sirosingopinul (Singoserp)^{R} (2); (6).

Alcaloizii rauwolfia acţionează atît central, cît şi periferic (13). Cercetări mai vechi au arătat că aceşti agenţi eliberează serotonina din zonele în care se află legată, la nivelul creierului. Mai recent s-a constatat că rauwolfia eliberează şi alte catecolamine din centrii hipotalamici. S-a dovedit de asemenea că catecolaminele se eliberează şi periferic, la nivelul fibrelor nervoase simpatice postganglionare. Aceste din urmă efecte golesc fibrele simpatice de rezervele lor de catecolamine, scăzînd astfel răspunsul periferic la stimulii presori transmişi pe cale nervoasă. Compuşii rauwolfia au numeroase avantaje terapeutice : 1) reducerea tensiunii este obţinută atît în poziţie ortostatică, cît şi în clinostatism ;2) acţiunea slab sedativă a acestor medicamente tinde să atenueze efectele agravante ale stimulării emoţionale; 3) efectul lor bradicardizant este adesea favorabil, îndeosebi cînd sînt folosite în combinaţie cu hidralazina.

Cînd rauwolfia este administrată oral, este necesară o perioadă de minimum 2—3 săptămîni pentru a obţine efectul terapeutic maxim. Se recomandă ca una din următoarele substanţe să fie administrată zilnic ca doză iniţială de încărcare, în timpul primelor două săptămîni de tratament : 8 mg de alseroxilon ; 200 mg de rădăcină completă ; 0,5 mg de rezerpină ; sau 4 mg de sirosingopin. În continuare, dozele trebuie reduse cu jumătate pînă la 3/4 pentru terapia de întreţinere. Administrarea concomitentă a unui tiazidic intensifică efectele rauwolfiei. În timpul tratamentului cu compuşi rauwolfia, pot apărea diferite efecte secundare. Acestea constă în : obstrucţie nazală, creşterea apetitului, ameţeală şi somnolenţă excesivă. Totuşi, cel mai serios efect secundar este depresiunea mintală însoţită de agitaţie, al cărei prim simptom este de obicei insomnia în primele ore ale dimineţii. Insomnia poate fi urmată de un sentiment de dezastru iminent şi chiar de tendinţă spre sinucidere. Manifestările timpurii ale acestei stări depresive, inclusiv insomnia, pot fi adesea atenuate prin administrare de dextroamfetamină (Dexedrine)^{R}, dar progresia simptomelor depresive trebuie considerată ca un incidiu absolut pentru încetarea terapiei cu rauwolfia. Din cauza efectelor secundare asupra sistemului nervos central, derivaţii de rauwolfia şi-au pierdut treptat popularitatea ca agenţi de tratament al hipertensiunii de toate gradele.

Scanned with OKEN Scanner

Hidralizina (Apresoline) R

Este un vasodilatator periferic remarcabil, care produce o dilatare prelungită a muşchiului neted vascular contractat. Ea îşi exercită acţiunea hipertensivă şi prin reducerea impulsurilor simpatice care vin de la hipotalamus şi centrii vasomotorii prin măduvă, ca şi prin blocaj adrenergic periferic.

Se recomandă doza iniţială de 50 mg zilnic (de patru ori pe zi cîte 12,5 mg) . Apoi, doza zilnică poate fi majorată la intervale săptămînale prin adaos de 50 mg, adică o creştere de 12,5 mg per doză. Doza trebuie crescută săptămînal pînă ce tensiunea scade atît cît este nevoie sau pînă cînd fenomenele secundare devin prohibitive. Interesant este faptul că există un punct maxim de răspuns la doză, dincolo de care nu se poate obţine o creştere semnificativă a vasodilataţiei, chiar dacă se administrează doze extrem de mari de hidralazină (14). În general, doza totală nu trebuie să depăşească 200 mg/zi şi în nici un caz mai mult de 400 mg/zi (cîte 100 mg), deoarece la doze mai mari pot apărea efecte secundare grave. Cel mai grav dintre acestea este sindromul mezenchimal asemănător lupusului eritematos. Deşi neobişnuit, lupusul iatrogen a fost semnalat chiar la bolnavi ce primeau numai 100 mg/zi.

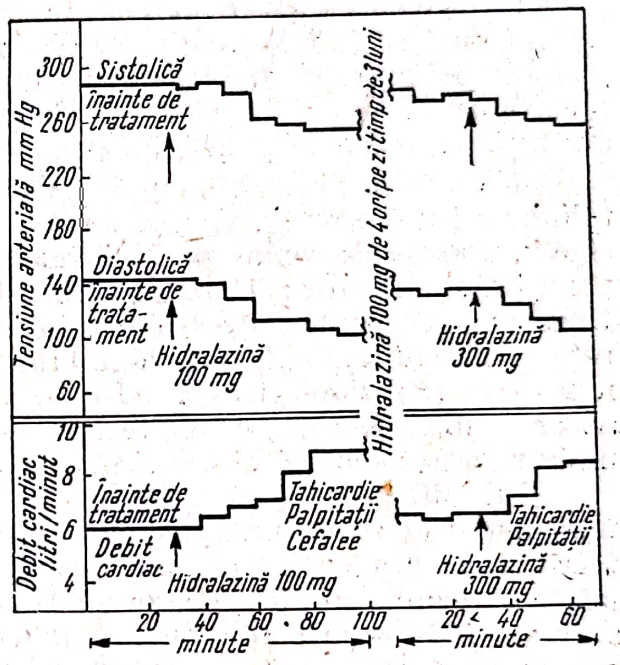


Fig. 2. — Efectul tratamentului asupra debitului cardiac şi tensiunii arteriale la un bolnav hipertensiv.

Graficul arată atît răspunsul acut la administrarea de hidralazină, ca şi efectul administrării continue. Cînd hidralazina este administrată pentru prima oară, fie oral, fie parenteral, debitul cardiac creşte pe măsură ce scade tensiunea; răspunsul cardiac este însoţit de tahicardie şi palpitaţii. După o administrare zilnică de hidralazină în aceeaşi doză timp de trei luni se instalează obişnuinţa, aşa încît nu se mai observă nici efectul hipotensiv, nici răpunsul cardiac. Totuşi, mărirea dozei produce iarăşi răspunsul acut observat la începutul tratamentului: tensiunea scade şi debitul cardiac se ridică aproximativ la fel ca la început.

Efectele secundare majore cel mai frecvent întîlnite la bolnavii trataţi cu hidralazină sînt durerile de cap, palpitaţiile, tahicardia, datorate efectului cardiostimulant al medicamentului. Tahicardia şi creşterea concomitentă a debitului cardiac pot să agraveze insuficienţa coronariană şi chiar să precipite apariţia infarctului miocardic (10). De aceea este preferabil să se evite utilizarea hidralazinei dacă bolnavul suferă de angină pectorală sau de afecţiuni ale arterelor coronare (fig. 2). Probabil că hidralazina nu trebuie niciodată folosită singură ca agent hipotensiv. În schimb, poate fi administrată în mod avantajos în combinaţie cu alţi compuşi antihipertensivi, în special diureticele tiazidice, rauwolfia sau

guanetidina. Ultimele două medicamente au o acţiune bradicardizantă ce tinde să diminueze efectele cardiostimulatorii ale hidralazinei. Hidralazina a fost înlocuită pe scară largă de metildopa (Aldomet)[R], care are o acţiune similară, dar cu efecte secundare mai puţin grave.

Agenţi ganglio-blocanţi

Apariţia unui medicament mai nou, guanetidina[1], a diminuat necesitatea aplicării terapiei ganglioplegice în multe cazuri. Totuşi ganglioplegicele rămîn printre cele mai eficace medicamente antihipertensive care ne stau la dispoziţie. Ele scad tensiunea tot atît de bine ca şi guanetidina şi continuă să fie folositoare în tratamentul bolnavilor la care terapia cu guanetidină nu este complet satisfăcătoare. Acţiunea hipotensivă a acestor medicamente se datorează blocajului farmacologic al transmiterii impulsurilor neurogene în ganglionii simpatici.

Ne stau la dispoziţie multe preparate de acest tip, printre care pentolinium (Ansolysen)[R], clorisodamina (Ecolid)[R] şi mecamilamina (Inversine)[R]. Dozele aproximativ echivalente ale acestor medicamente sînt: pentolinium 20 mg; clorisondamină 12,5 mg; mecamilamină 2,5 mg. Doza optimă pentru fiecare caz în parte trebuie determinată printr-o tatonare atentă, adaptînd doza în funcţie de răspunsul obţinut. Mecamilamina este ganglioplegicul de elecţie, în primul rînd pentru că este total absorbit din tractul gastrointestinal şi deci efectul hipotensor zilnic este mai uniform decît cel obţinut prin ceilalţi compuşi ganglioplegici.

Inhibiţia simultană a transmiterii impulsului neurogen în ganglionii parasimpatici este cauza efectelor secundare ce apar în timpul administrării acestor agenţi. Cel mai obişnuit este constipaţia, care în general poate fi combătută cu magnezie lactată (30 ml) sau elixir de cascara sagrada (10—30 ml), administrate în doză unică şi repetate după indicaţie, sau cu prostigmină (15—30 mg înainte de mese). De asemenea, tulburările de acomodare vizuală şi uscăciunea gurii sînt de obicei ameliorate prin administrare de pilocarpină (5 mg de trei ori pe zi). Dacă apare retenţie urinară, ea poate fi în general combătută prin urecolin (5 mg de trei ori pe zi).

Incidenţa efectelor secundare diferă în funcţie de ganglioplegicul folosit (12). Constipaţia şi uscăciunea gurii sînt mai frecvente şi mai severe după administrare de mecamilamină; tulburările vizuale şi fotofobia după clorisondamină. De aceea este bine să se schimbe ganglioplegicul, dacă un anumit fenomen secundar este prea sever sau nu poate fi combătut prin alte mijloace.

Guanetidina (ismelina)[R]

Este cel mai puternic dintre agenţii antihipertensivi mai recenţi (3) şi a înlocuit în mare măsură ganglioplegicele. Efectul său hipotensiv este similar cu cel al ganglioplegicelor, dar modul său de acţiune este deosebit: guanetidina inhibă eliberarea periferică a catecolaminelor din fibrele

[1] (Ismelin)[R] Ciba.

simpatice postganglionare. Reducerea tensională obținută este predominant ortostatică (tabelul nr. 2). Totuși, spre deosebire de medicamentele ganglioplegice, guanetidina produce efecte hipotensive fără fenomene secundare datorate blocajului parasimpatic. Singura reacție nedorită, în afara hipotensiunii ortostatice excesive, este diareea. Acest fenomen secundar, manifestat mai mult prin scaune mai frecvente (3—5 pe zi) decît prin scaune moi, poate fi combătut la nevoie prin administrarea concomitentă a unui anticolinergic, ca de pildă atropina.

Pentru obținerea unui efect antihipertensiv maxim al guanetidinei (ca și al compușilor ganglioplegici), dozele trebuie calculate cu grijă. Din pricina răspunsului predominant ortostatic, măsurarea tensiunii trebuie făcută cu bolnavul în picioare. Se poate începe cu o doză inițială de 25 mg zilnic, care să fie apoi majorată cu cîte 12,5 mg la interval de 7—14 zile, pînă se obține efectul dorit. Stabilirea dozei în acest fel,

Tabelul nr. 2

Gradul de răspuns la medicamente antihipertensive (Tensiunea arterială măsurată în ortostatism)

Medicament sau medicamente folosite	Nr. bolnavi	Răspuns normotensiv (%)	TAM* redusă >20 mm Hg sau tensiune normală (%)
Clorotiazidă	50	24	46
Hexametonium	58	47	81
Mecamilamin	24	33	67
Mecamilamin + Rauwolfia	80	62	91
Pentolinium + Rauwolfia	75	56	81
Rauwolfia + Clorotiazidă + + Mecamilamin	125	125	94
Rauwolfia + Clorotiazidă + + Pentolinium	75	75	92
Guanetidină	30	43	90
Guanetidină + Clorotiazidă	25	56	88
Metildopa	38	24	42

* TAM = Tensiune arterială medie.

cu controlul zilnic al tensiunii, este condiția folosirii cu succes a guanetidinei. Administrarea concomitentă a unui derivat de tiazidă micșorează doza necesară de guanetidină, mărește efectul hipotensor în poziție culcată, împiedică apariția obișnuinței și reduce frecvența fenomenelor secundare asociate.

Efectele antihipertensive ale guanetidinei apar de obicei la 2—3 zile de la începutul tratamentului, dar o dată ce s-a obținut un efect real, scăderea tensională se menține de obicei (7—14 zile). Prin urmare, medicamentul poate fi administrat în mod eficace într-o singură doză zilnică.

În concluzie, avantajele clinice semnificative ale guanetidinei față de agenții ganglioplegici sînt : incidența mai mică a fenomenelor secundare,

Scanned with OKEN Scanner

absenţa efectelor parasimpatolotice şi efectul terapeutic de lungă durată. Ea este deosebit de eficace în tratamentul bolnavilor cu hipertensiune diastolică severă.

Metildopa (Methyl dihydroxyphenylalanina)

Metildopa (Aldomet)[R] este un inhibitor al decarboxilazei, care împiedică biosinteza norepinefrinei. Numeroase studii clinice i-au confirmat eficacitatea, ce constă în reducerea tensiunii la bolnavii hipertensivi; s-a mai demonstrat că efectul său hipotensor este sporit prin administrarea concomitentă de agenţi diuretici. Incidenţa fenomenelor secundare asociate este scăzută; cele mai frecvent întîlnite sînt: somnolenţă trecătoare uscăciunea gurii, greaţă şi coşmare. Deşi medicamentul exercită o acţiune antihipertensivă asupra bolnavului atît în poziţie culcată, cît şi în ortostatism, este demn de remarcat faptul că răspunsul în ortostatism este în general mai mare. Totuşi, discrepanţa dintre efectul în ortostatism şi cel în clinostatism nu este atît de accentuată ca atunci cînd se foloseşte guanetidina sau ganglioplegicele.

Pentru a obţine rezultate optime este necesară o tatonare a dozelor, iar medicamentul trebuie administrat în asociere cu diuretice. Cînd este administrat singur, obişnuinţa apare foarte repede, aşa încît după trei luni majoritatea bolnavilor (80%) nu mai răspund la tratamentul cu metildopa. Administrarea concomitentă a unui agent diuretic nu numai că sporeşte efectul, dar împiedică şi apariţia obişnuinţei. Totuşi, chiar în cazul tratamentului combinat, obişnuinţa apare cu o anumită frecvenţă la un an de la începutul administrării. Doza iniţială este de 250 mg pe zi; apoi poate fi crescută săptămînal sau bisăptămînal cu cîte 250 mg, pînă la obţinerea efectului antihipertensiv dorit.

În general se pare că inhibitorul decarboxilazei, metildopa, are o acţiune antihipertensivă efectivă, aproximativ egală cu cea a hidralazinei în doze echivalente. Totuşi, medicamentul este mai puţin activ decît guanetidina şi ganglioplegicele, aşa cum se poate vedea din tabelul nr. 2. Deoarece reduce în mod net rezistenţa vasculară renală, poate fi deosebit de util la bolnavii hipertensivi cu funcţie renală alterală şi în cazurile de hipertensiune renală.

Pargilina

Acest medicament, cea mai nouă achiziţie în arsenalul hipotensor, este un inhibitor al monoaminoxidazei (MAO). Cu toate că şi alţi inhibitori ai MAO au efecte antihipertensive, numai pargilina (Eutonil)[R] s-a dovedit pînă în prezent suficient de activă pentru a fi folosită în terapia hipertensiunii. Deşi de curînd introdus în terapia antihipertensivă, a fost totuşi studiat extensiv în clinică. Rezultatele obţinute pînă în prezent arată că pargilina are o acţiune hipotensoare aproape echivalentă cu aceea a guanetidinei şi a agenţilor ganglioplegici.

Ca şi guanetidina şi ganglioplegicele, pargilina are un efect hipotensor predominant ortostatic. De asemenea, asocierea unui diuretic oral

îi sporeşte efectul şi reduce dozele necesare. Fenomenele secundare cele mai importante sînt : uscăciunea gurii, insomnie, somnolenţă diurnă, nervozitate, creşterea ponderală şi impotenţă sau tulburări de ejaculare. În plus pargilina poate avea uneori o acţiune euforizantă, care poate fi utilă în cazul bolnavilor hipertensivi cu stări depresive.

Pînă în prezent, se poate afirma că acest medicament va fi foarte folositor (ca şi guanetidina şi ganglioplegicele) în tratamentul bolnavilor cu grade severe de hipertensiune diastolică şi în special la cei care prezintă diferite stări de depresiune psihică asociată. Frecvenţa fenomenelor secundare limitează folosirea sa ca substituent al guanetidinei. În plus, la bolnavii care iau pargilină pot apărea crize hipertensive după ingestia anumitor brînzeturi şi a altor substanţe conţinînd tiramină (alţi inhibitori MAO produc reacţii similare).

Doza iniţială de pargilină este de obicei 10 —25 mg/zi. Efectul apare cu întîrziere de 3 —4 zile şi este cumulativ pe o perioadă de 1 —2 săptămîni. Prin urmare, dozele trebuie crescute treptat cu cîte 10 mg săptămînal sau mai bine bisăptămînal, pînă ce se obţine reducerea tensională dorită. Cînd este indicată administrarea pargilinei, ea trebuie asociată cu un agent diuretic, după acelaşi procedeu menţionat pentru guanetidină.

SCHEMA TERAPEUTICĂ RAŢIONALĂ

Schema terapeutică completă pentru bolnavii ambulatorii cu hipertensiune diastolică este cuprinsă în tabelul nr. 3. Se recomandă folosirea unui diuretic tiazidic sau ftalimidinic ca agent terapeutic de bază, din cauza proprietăţilor lor terapeutice intrinsece, a incidenţei relativ scăzute a fenomenelor secundare asociate şi a capacităţii lor de a spori eficacitatea tuturor celorlalte medicamente hipotensoare utilizate în prezent. Iniţial se administrează 500 mg de clorotiazidă (Diuril) de două ori pe zi (1g/zi) sau o doză echivalentă din orice alt diuretic puternic pe cale orală. După o săptămînă, doza se reduce la jumătate (clorotiazida, de pildă, se reduce la 500 mg o dată pe zi), iar medicamentul se administrează în continuare în această doză în asociere cu orice alt medicament hipotensor care ar fi adăugat în schema de tratament.

Cînd diureticul administrat oral nu are efectul dorit la bolnavii cu hipertensiune moderată, se poate adăuga un compus de rauwolfia după două săptămîni. Se recomandă o doză zilnică de 0,1 mg de rezerpină sau 2 mg de alseroxilon. Dacă tensiunea rămîne crescută după şase săptămîni de terapie combinată, compusul de rauwolfia trebuie înlocuit cu hidralazină (Agresoline) sau metildopa (Aldomet).

Dacă se foloseşte metildopa, doza iniţială este de 250 mg în fiecare dimineaţă ; hidralazina se administrează în doză iniţială de 50 mg/zi, fracţionată în doze de 12,5 mg. Se creşte doza de metildopa săptămînal cu 250 mg/zi pînă la un maxim de 2 000 mg (2 g) o dată pe zi. Cînd se foloseşte hidralazină în loc de metildopa, se creşte doza în fiecare săptămînă cu 50 mg/zi, în aşa fel încît se adaugă la fiecare doză 12,5 mg pînă la un maxim de 200 mg pe zi în patru doze zilnice.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 3

Plan terapeutic complex

Gravitatea hipertensiunii	Terapia iniţială*	Terapie suplimentară cînd răspunsul la terapia iniţială este nesatisfăcător*
Tensiune diastolică >90 mmHg dar <110 mmHg	Clorotiazidă**	Rauwolfia
Tensiune diastolică >110 mmHg dar <130 mmHg	Clorotiazidă** plus Rauwolfia sau Metildopa (sau Hidralazină)	Guanetidină
Tensiune diastolică >130 mmHg	Clorotiazidă** plus Guanetidină (sau Pargilină — vezi nota de mai jos)	Hidralazină sau Metildopa***

* A se folosi conform textului.
** Se pot folosi, cu rezultate la fel de bune, alte diuretice tiazidice sau ftalimidină sau chinazolină.
*** În tratamentul unei hipertensiuni rezistente se poate folosi un agent ganglioplegic.
N.B. —Pargilina se va folosi numai în tratamentul bolnavilor cu stări depresive.

În caz de hipertensiune severă sau cu evoluţie accelerată, se va utiliza guanetidină (Ismelin) împreună cu un diuretic, care se va creşte cu 12,5 mg săptămînal. Deoarece răspunsul la o doză unică, administrată dimineaţa, este acelaşi cu cel al dozelor fracţionate, nu este necesară fragmentarea dozelor.

La bolnavii la care guanetidina produce o scădere excesivă a tensiunii în ortostatism, doza trebuie redusă pînă la obţinerea unui răspuns ortostatic moderat. În acest moment se poate adăuga la schema de tratament metildopa sau hidralazină. Doza medicaţiei suplimentare (metildopa sau hidralazină) trebuie crescută progresiv pînă cînd tensiunea arterială în ortostatism scade sub 150 mm Hg (sistolică) şi 100 mm Hg (diastolică), iar efectul ortostatic nu este excesiv.

Department of Medicine,
Hahnemann Medical College and Hospital,
Philadelphia

BIBLIOGRAFIE

1. Brest A. N., *The therapeutic use of the thiazide-derivatives in the treatment of hypertension*, in *Edema: Mechanisms and Management*, Philadelphia, Edited by Moyer J. H, and Fuchs M.W.B., Saunders Co., 1960, p. 398.
2. Brest A. N., Kodama R., Duarte C., Naso F. a. Moyer J. H., *Geriatrics*, 1961, **16**, p. 21.
3. Brest A. N., Kodama R., Naso F. a. Moyer J. H., Postgrad. Med., 1961, **30**, p. 260.
4. Brest A. N., Onesti G., Sekine G., Seller R. a. Moyer J. H., Geriatrics, 1962, **17**, p. 752.
5. Conway J. a. Lauwers P., Circulation, 1960, **21**, p. 21.
6. Ford R. V. a. Moyer J. H., Postgrad. Med., 1958, **23**, p. 41.

7. FREIS E. D., Proc. Council for High Blood Pressure Res., 1958, 7.
8. FRIEDMAN S. M., JAMIERSON J. O. a. FRIEDMAN C. L., Circ. Res., 1959, 7, p. 44.
9. HOLLANDER W., CHOBANIAN A. V. şi WILKINS R. W., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1961, 88, p. 975.
10. MOYER J. H. a. BREST A. N., Med. Clin. N. Amer., 1961, 45, p. 375.
11. MOYER J. H. a. BREST A. N., *The present status of Veratrum alkaloids and adrenergic blocking compounds*, în *Hypertension: Recent Advances*. Philadelphia, Edited by Brest, A. N. şi Moyer J. H. Ed. Lea & Febiger, 1961, p. 296.
12. MOYER J. H. a. BREST A. N., AMA Arch. Intern. Med., 1961, 108, p. 231.
13. PLUMMER A. J., *The pharmacology of Rauwolfia compounds (including syrosingopine)*, în *Hypertension: The First Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease*, Philadelphia, Edited by Moyer J. H., W. B. Saunders Co., 1959, p. 319.
14. SCHROEDER H. A., *The pharmacology of hydralazine*, în *Hypertension: The First Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease*. Edited by Moyer J. H., Ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1959, p. 332.

Primit la 10 ianuarie 1966

Scanned with OKEN Scanner

CONSIDERAȚII ASUPRA FIZIOPATOLOGIEI ICTERULUI DIN FICATUL GRAS

DE

I. PAVEL, S. CÂMPEANU, N. ȘT. CHIȘIU, H. BONAPARTE, AL. PETROVICI și M. STOIAN

616.36–008.5–092.9

Autorii studiază comparativ, pe om și animal, condițiile de apariție ale icterului în steatoza hepatică. Studiind la microscopul optic și electronic ficatul gras în cursul diabetului simplu și într-un caz de diabet lipoatrofic, autorii insistă asupra faptului că apariția sindromului icteric este independentă de gradul de steatoză hepatică. Aceeași concluzie se degajă din examenul ficatului gras experimental la iepure, unde icterul nu apare decît atunci cînd pe un ficat gras survine o distrugere celulară hepatică masivă.

Se insistă pe căile de acces ale grăsimii endogene care conduce la apariția unui ficat gras, precum și asupra modificărilor intracitoplasmatice pe care le suferă organitele în aceste condiții.

Din aceste cercetări rezultă că hepatopatia dismetabolică pe care o constituie ficatul gras atît la om, cît și la animal nu conduce în mod absolut la apariția unui sindrom icteric și încă mai puțin la ciroză.

La om icterul poate surveni în cursul steatozei hepatice : a) prin suprapunerea unei hepatite virale, a cărei evoluție benignă poate fi defavorizată prin coexistența unei tulburări metabolice lipidice la nivelul ficatului ; b) printr-o perturbare funcțională a procesului de filtrare-resorbție care dirijează secreția biliară pigmentară ; c) prin apariția unui icter grav consecutiv distrugerii masive a celulelor hepatice, așa cum s-a produs în stereotipul nostru experimental de ficat gras.

Apariția unui icter în cursul steatozei hepatice este întîlnită uneori fără ca totuși să fie vorba de o relație obligatorie. Este suficient să amintim că hiperlipemiile esențiale cu hepatomegalie nu au în tabloul lor simptomatic icterele (4) ; (7) ; (14) ; (24) ; (35). Tot așa se poate spune despre cirozele xantomatoase (19) ; (27) ; (43). În general, frecvența sindromului icteric survenit în steatoza hepatică se situează, după autori, între 3 și 25% din cazuri (3) ; (17) ; (36).

Interpretarea fiziopatologiei acestor ictere este întîrziată față de numărul cazurilor observate și de cercetările morfologice care i-au fost dedicate pînă acum. S-a vorbit despre colostaza intrahepatică prin compresiunea canaliculului biliar datorită celulelor încărcate cu grăsime (17) ; (28) ; (40) ; (42). Alți autori l-au atribuit permeabilității crescute a capilarelor sanguine pentru bilirubină (3). S-a subliniat, pe de altă parte, că în cursul instalării și evoluției sindromului icteric în steatoza hepatică

hepatocitul rămîne, în ciuda supraîncărcării cu lipide, în bună stare funcţională sub raportul a numeroase aspecte metabolice (12); (26). Alterarea funcţiilor hepatice globale susceptibile de a conduce la insuficienţă hepatică ar apărea exclusiv în cazurile în care celulele hepatice mărite şi pline cu lipide comprimă sinusoidele, împiedicînd astfel circulaţia hepatică sau cînd celulele suferă o degenerescenţă cu necroză foarte întinsă (26). O altă ipoteză, invocată în special pentru colostazele intrahepatice medicamentoase, se referă la o tulburare localizată la nivelul membranei hepatocitului, care ar antrena producerea unei bile mai vîrscoase, deci cu o lunecare mai dificilă şi favorizînd astfel producţia de trombi biliari.

În lucrări anterioare (21); (22); (23) consacrate studiului mecanismului secreţiei normale şi patologice a pigmenţilor biliari, noi am insistat asupra mecanismului zis prin hiperresorbţie de apă în geneza colostazei intrahepatice datorată metiltestosteronului (22). Astfel, noi plecăm de la concepţia noastră, după care pigmenţii sînt secretaţi graţie mecanismului de filtrare-rezorbţie hidrică (20), diferit de concepţia clasică, care consideră că alterarea primitivă ar fi localizată în celula hepatică, compromiţînd astfel eliminarea de pigmenţi biliari, care, după această ultimă teorie, trebuie să traverseze celula hepatică înainte de a fi eliminaţi în arborele biliar. Faptele clinice, morfologice şi experimentale, adunate de noi în ultimul timp par să susţină punctul nostru de vedere. Ele vor completa îndeosebi tabloul clinic şi terapeutica din unele sindroame icterice, în special cele din steatoza hepatică. Expunerea şi comentarea lor formează subiectul acestei comunicări.

STEATOZA HEPATICĂ LA OM

Noi am ales pentru acest studiu trei bolnavi cu steatoză hepatică de intensitate variată, survenită pe un teren diabetic şi fără altă cauză etiologică cunoscută : *Br. P.*, 35 de ani, *Fl. N.*, 32 de ani şi *L. Gher.*, 24 de ani. Aceasta din urmă avea un diabet lipoatrofic (24).

Depozitele adipoase din ficatul acestor bolnavi erau de intensitate inegală : puţin importante la bolnavul *Br. P.* mai accentuate la bolnavul *Fl. N.* (fig. 1) şi masive la bolnava *L. Gher.* (fig. 2).

Din punct de vedere clinic suferinţa hepatică era mică la aceşti bolnavi, dar toţi prezentau, la examenul clinic obiectiv, o hepatomegalie izolată. Probele de disproteinemie efectuate la primii doi bolnavi, deşi în vecinătatea limitelor extreme ale normalului, erau totuşi deviate, în sensul unei atingeri parenchimatoase hepatice : *clearance*-ul hepatic la BSP a fost respectiv de 6 şi 9,2% pentru primele două cazuri. *Clearance*-ul la bilirubina endogenă de + 35% şi de + 30% (normal + 45%). În ceea ce priveşte al treilea caz, *L. Gher.*, probele de disproteinemie nu au putut fi executate din cauza imensei chilomicronemii pe care o prezentau. Lipemia totală a variat într-adevăr între 55 şi 45 g‰ şi colesterolemia între 6,07 şi 4,8 g‰ (proporţia de tricliceride fiind de 74,75% şi fosfolipemia de 16 %(24).

Sindromul icteric nu a apărut spontan în nici unul din aceste cazuri în ciuda încărcării adipoase foarte importante în cel de-al doilea caz (*Fl.N.*) şi foarte mari în ultimul caz (*L. Gher.*). Totuşi, în acest ultim caz icterul a apărut în urma administrării a 25 mg de steroid anabolizant (Steranabol), în timpul celor patru zile următoare. Icterul n-a ţinut decît cîteva zile după

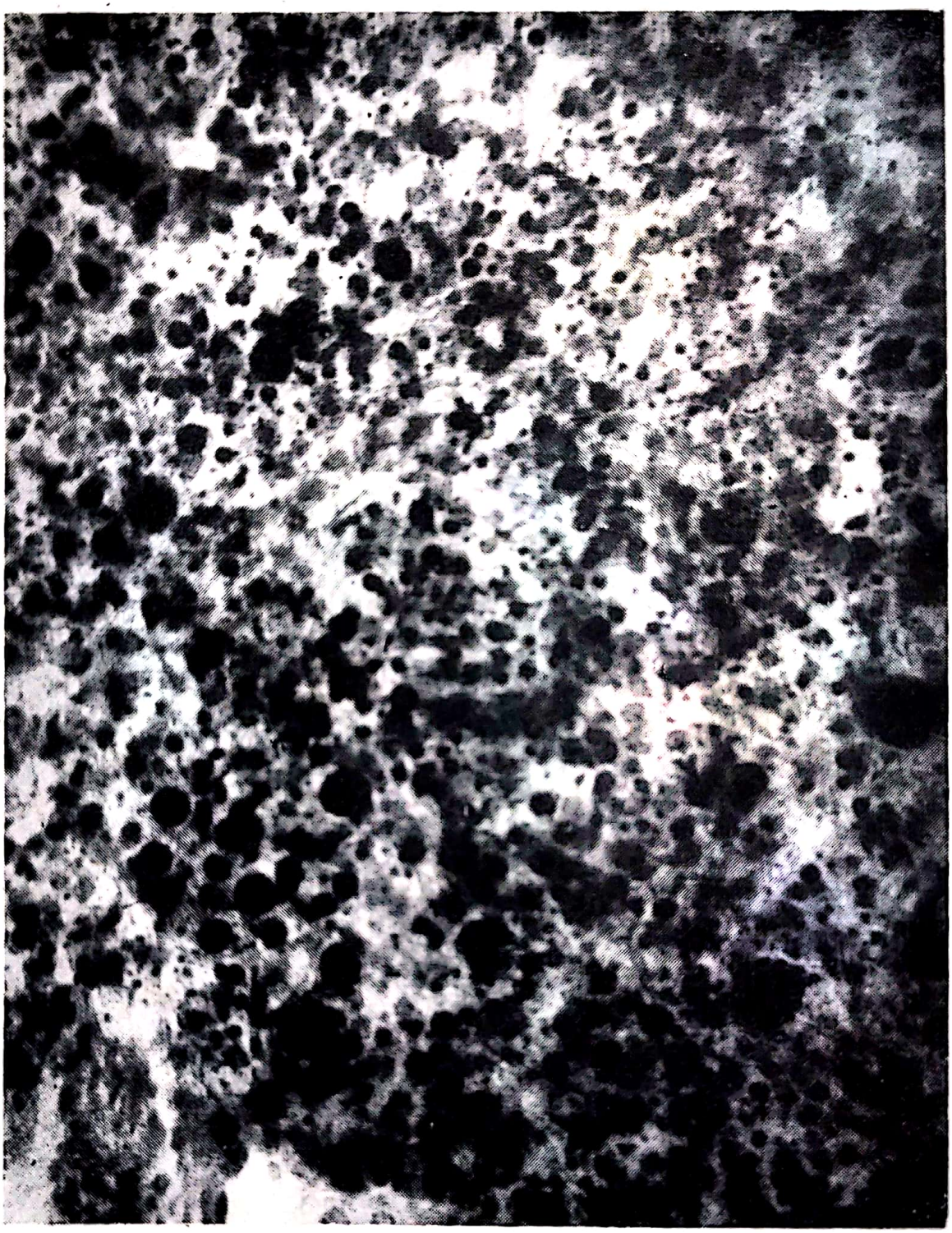


Fig. 1. — Col. Scharlach. Oc. 10, ob. 20, obs. *Fl. N.* Punctie hepatică. Infiltrația lipidică mare a celulelor hepatice.

Scanned with OKEN Scanner

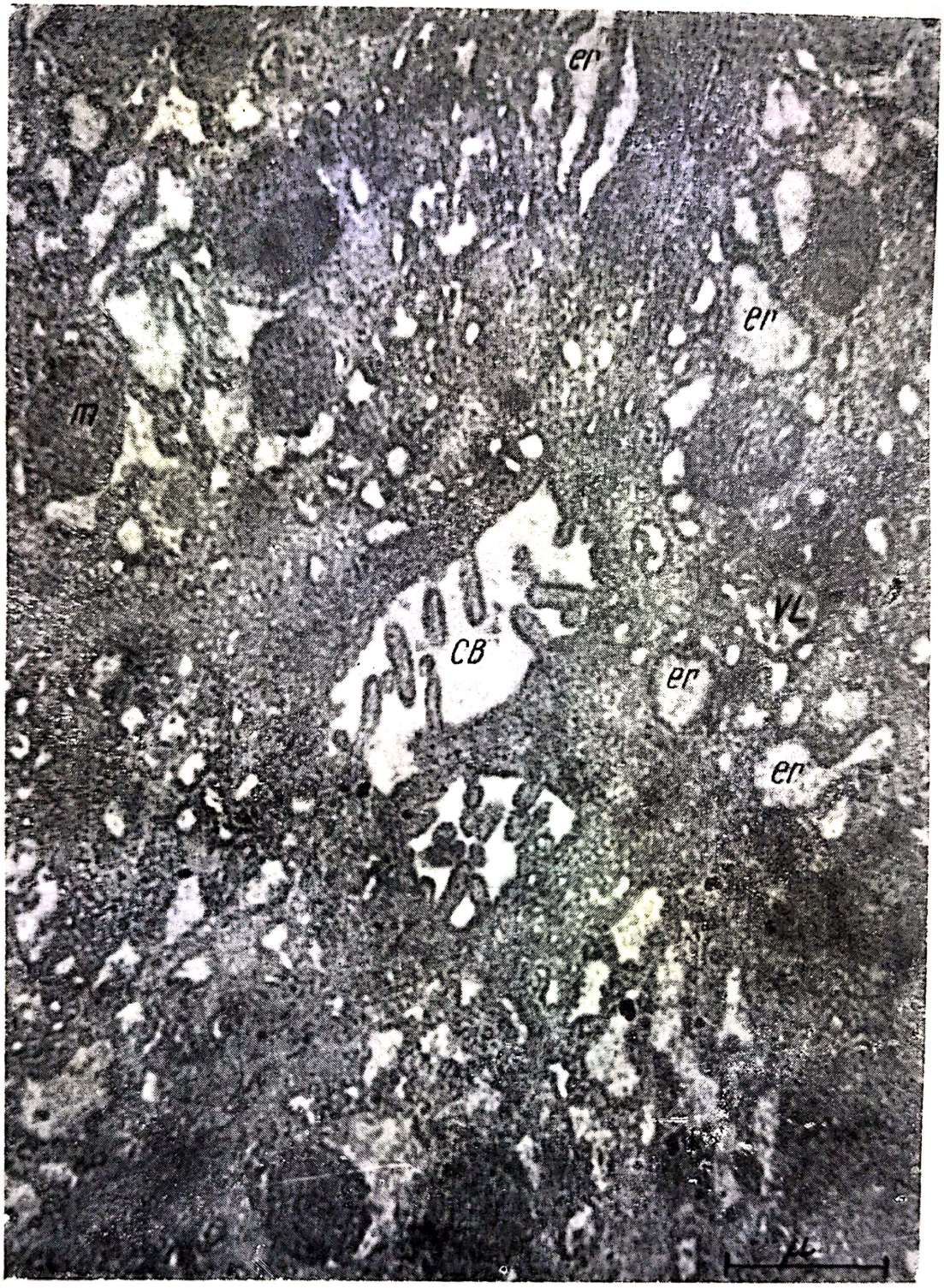


Fig. 2. — Obs. *L. Gher.* Fixator Palade; pH 7,4; Incluzionare metacrilat; ultrotom L.K.B.; electronmicroscop JEM-5y; × 19 800; *C.B.* = canalicul biliar; *m* = mitocondrie; *er* = ergastoplasmă.

Scanned with OKEN Scanner

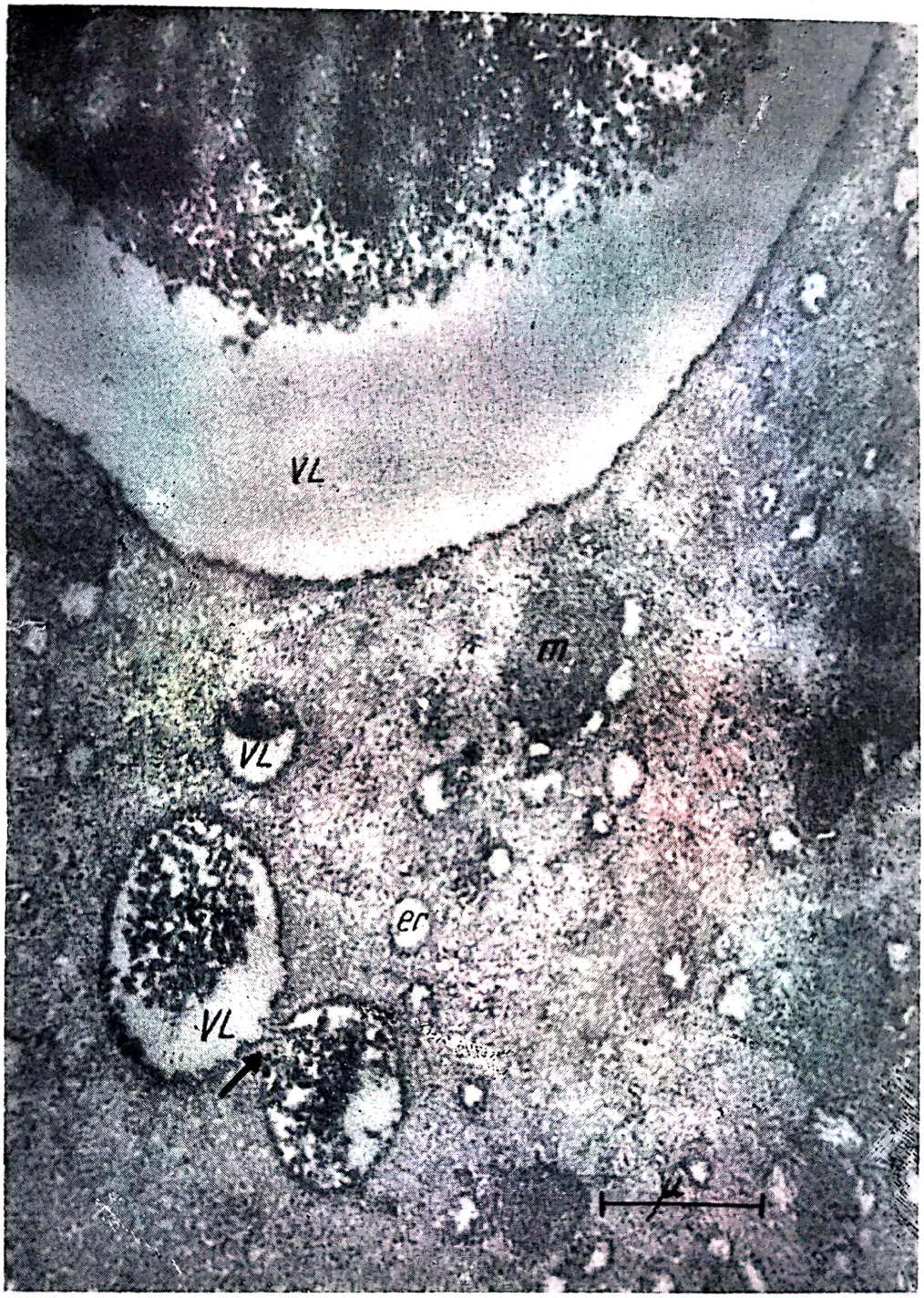


Fig. 3. — Obs. *L. Gher.* Fixator Palade. pH 7,4 ; incluzionare metacrilat ; ultrotom L.K.B., Electronmicroscop JEM-5y ; × 19 200 ; *VL* = vacuole de dimensiuni variate încărcate cu material osmiofil (lipoide). Săgeata indică linia de fuziune între două vacuole pentru a da naştere unei vacuole mari. Toate vacuolele prezintă la periferie o condensare osmiofilă cu un aspect granular, care lasă să se creadă că ele provin din sacii ergastoplasmatici ; *m* = mitocondriile ; *er* = saci ergastoplasmici.

Scanned with OKEN Scanner

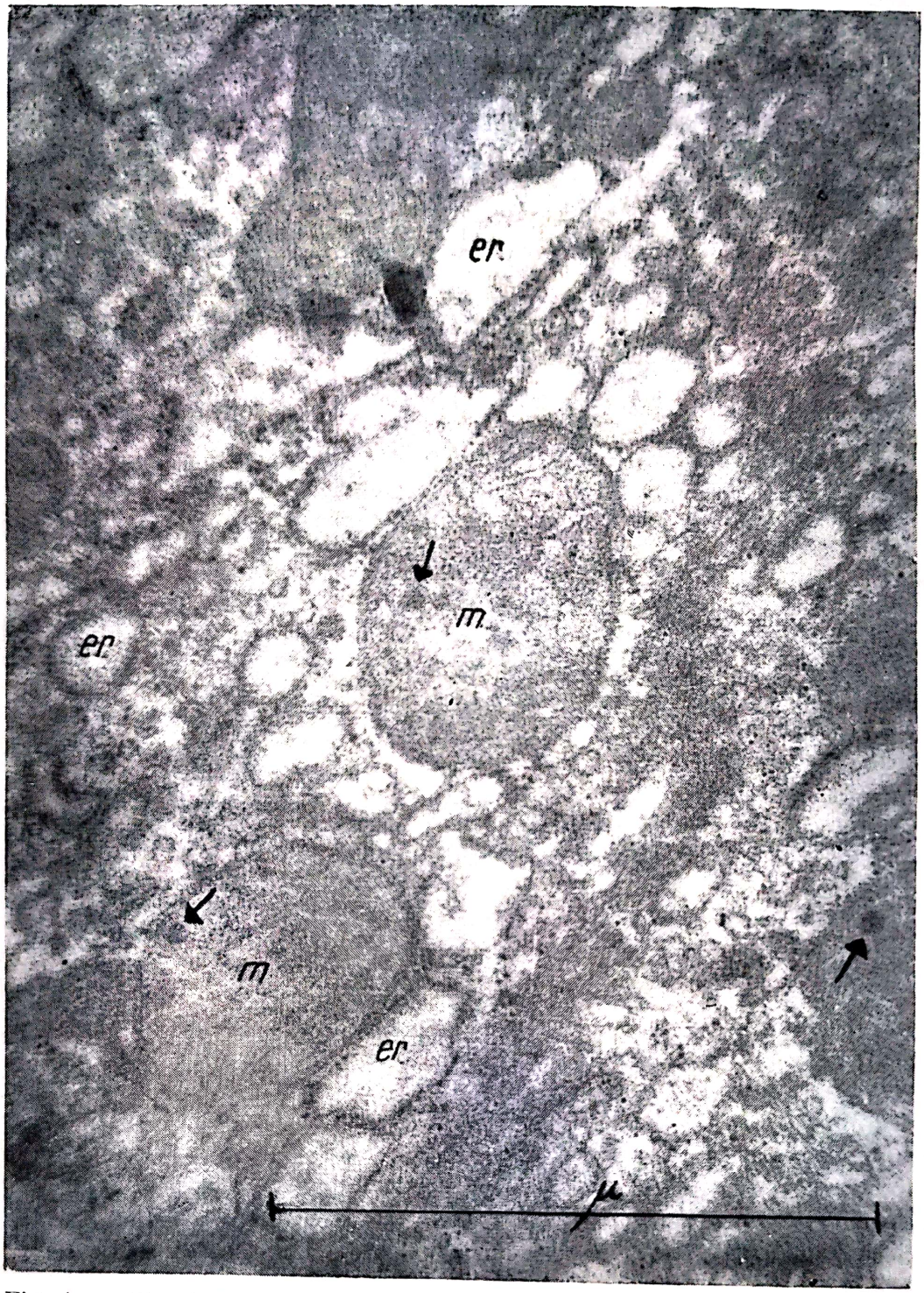


Fig. 4. — Obs. *L. Gher.* Aceeași pregătire ca pentru figura 3 ; × 74 000. *m* = mitocondrii balonizate cu cristae în mare parte dispărute și prezentînd granule opace (săgeata), *er* = saci ergastoplasmici cîteodată dilatați.

Scanned with OKEN Scanner

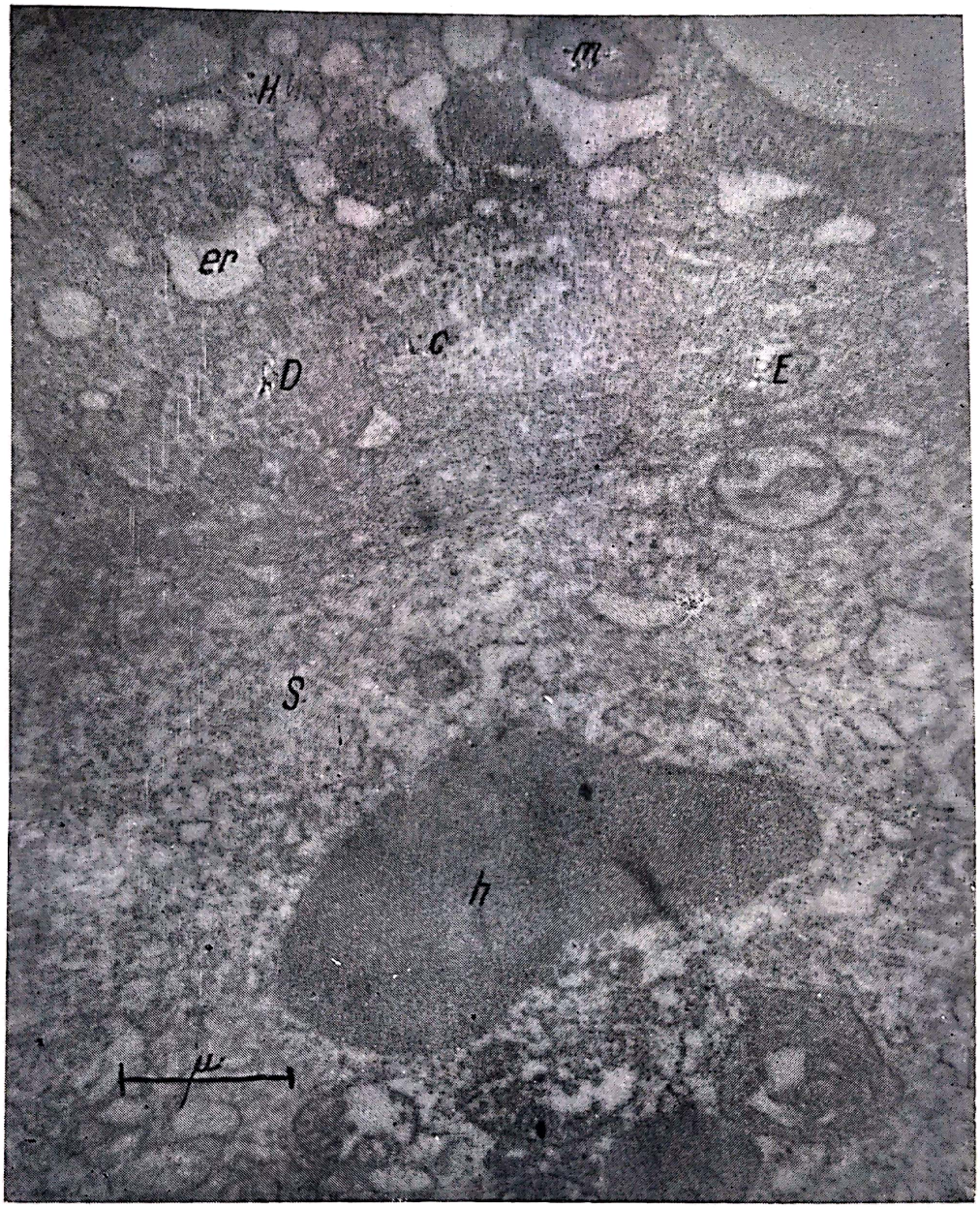


Fig. 5. — Obs. *L. Gher.* Aceeași pregătire ca pentru figura 3 ; × 19 200 ; *H* = hepatocit ; *m* = mitocondrie ; *er* = saci ergastoplasmici ; *D* = spațiu Disse ; *C* = fibrile colagene tăiate transversal într-un spațiu Disse ; *E* = celule endoteliale ; *S* = sinusoide pline cu un material osmiofil amorf probabil lipidic ; *h* = hematie.

Scanned with OKEN Scanner

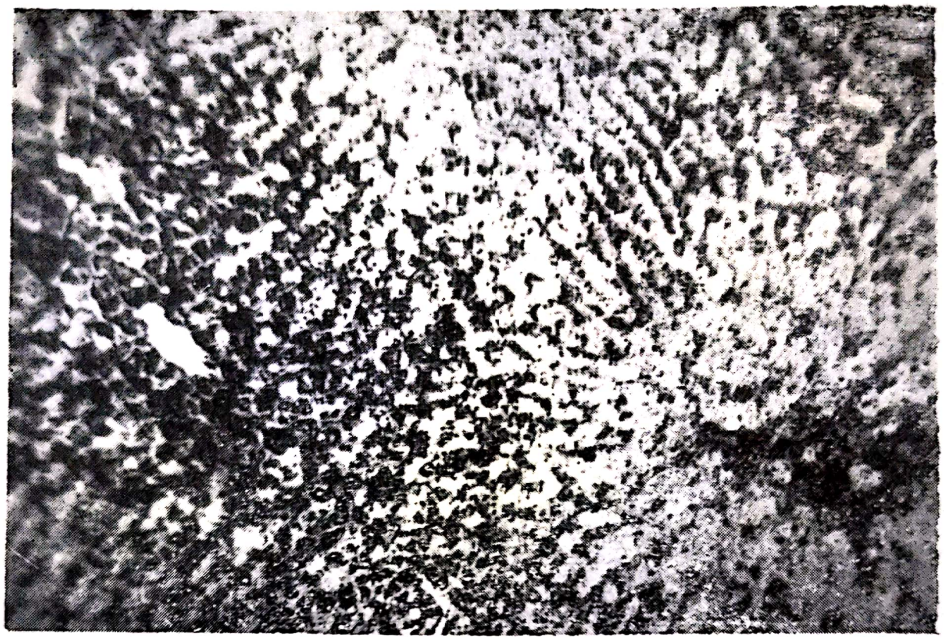


Fig. 6. — Coloraţie Scharlach. Oc. 10, ob. 10. Iepure. Depozit masiv pericentrolobular de lipide.

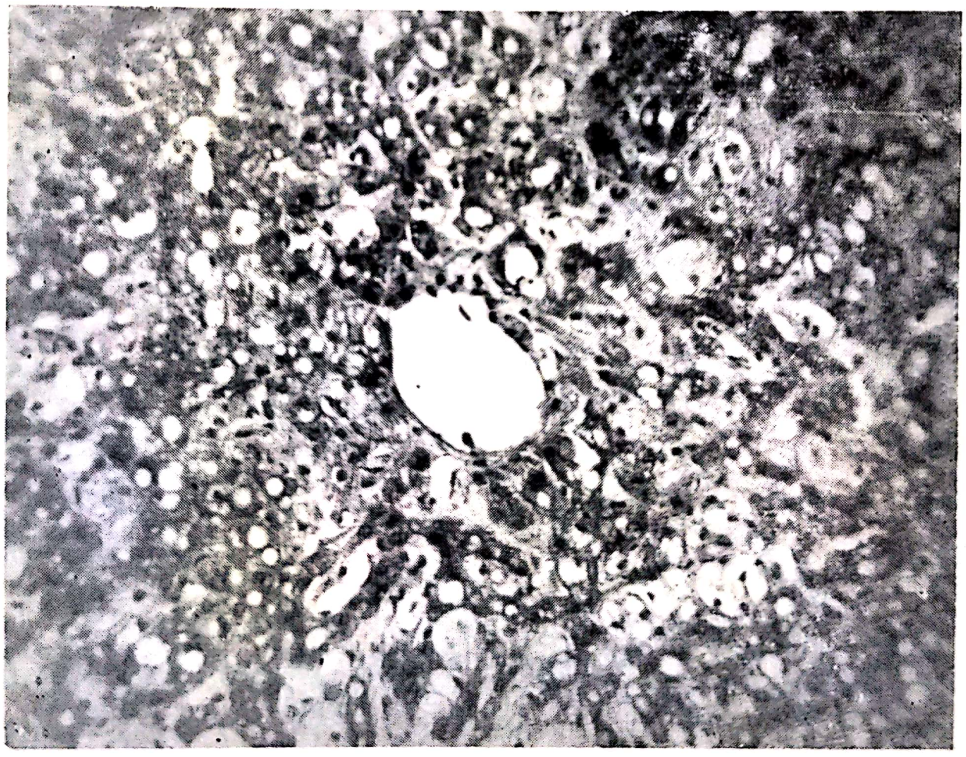


Fig. 7. — Hem. Eoz. oc. 10, ob. 40. Iepure cu steatoză şi icter grav. Alterări degenerative vacuolare şi necroze celulare. Celule xantomatoase.

Scanned with OKEN Scanner

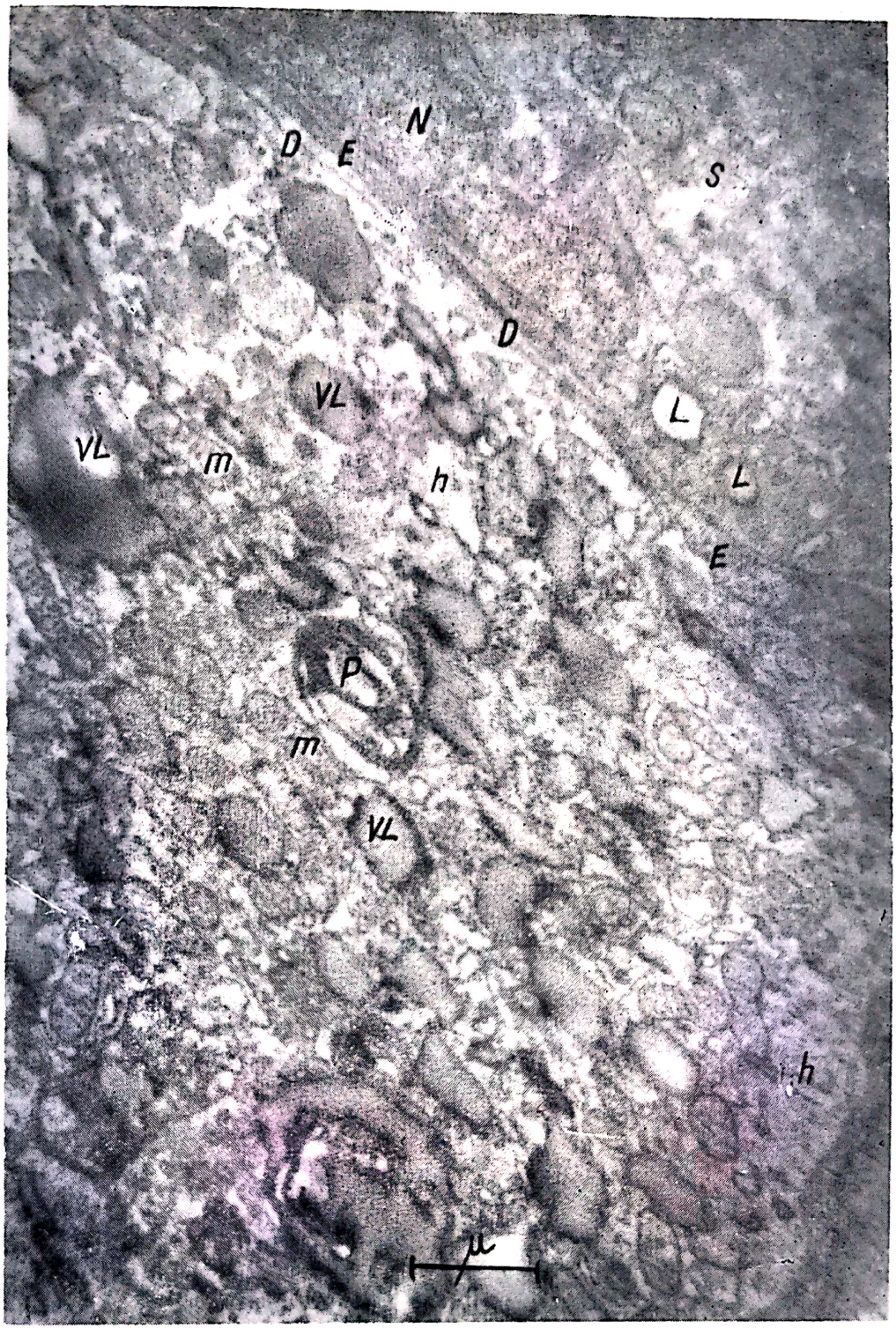


Fig. 8. — Fixator Palade; incluzionare Vestopal, Microscop Hitachi Tip HU-11. × 16 000. Iepure cu steatoză și icter. *VL* = vacuolă cu lipide; *m* = mitocondrii cu cristae fragmentate și reduse ca număr; *P* = pigment sau mitocondrie degenerată; *h* = distrugere importantă a rețelei ergastoplasmice; *D* = spațiul Disse; *E* = prelungire citoplasmică a unei celule endoteliale; *N* = nucleul unui element figurat în sinusoid; *L* = picătură lipidică; *S* = sinusoid cu material amorf (lipidic) și organite distruse.

Scanned with OKEN Scanner

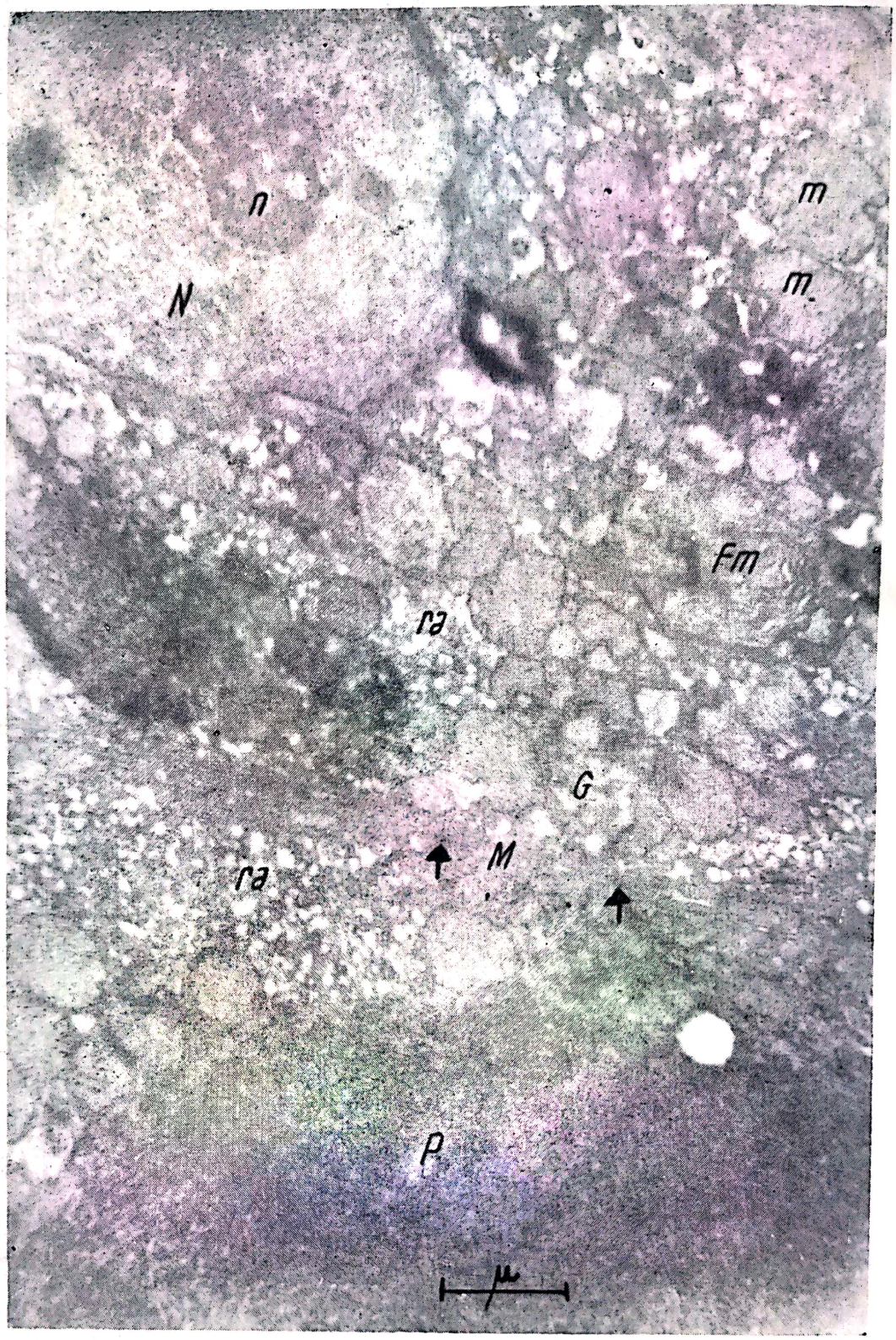


Fig. 9. — Aceeaşi pregătire ca pentru figura 8. Iepure cu steatoză şi icter. N = nucleu; n = nucleol; m = mitocondrie balonizată, cu contur neregulat cu cristae fragmentate şi foarte reduse ca număr; Fm = figură mielinică; M = spaţiu intercelular deschis, cu desmosomi (săgeata); ra = reticul agranular; G = complex Golgian; P = formaţiune foarte electronoopacă, ocupînd o mare parte a celulei (hemosiderină? pigmenţi?)

Scanned with OKEN Scanner

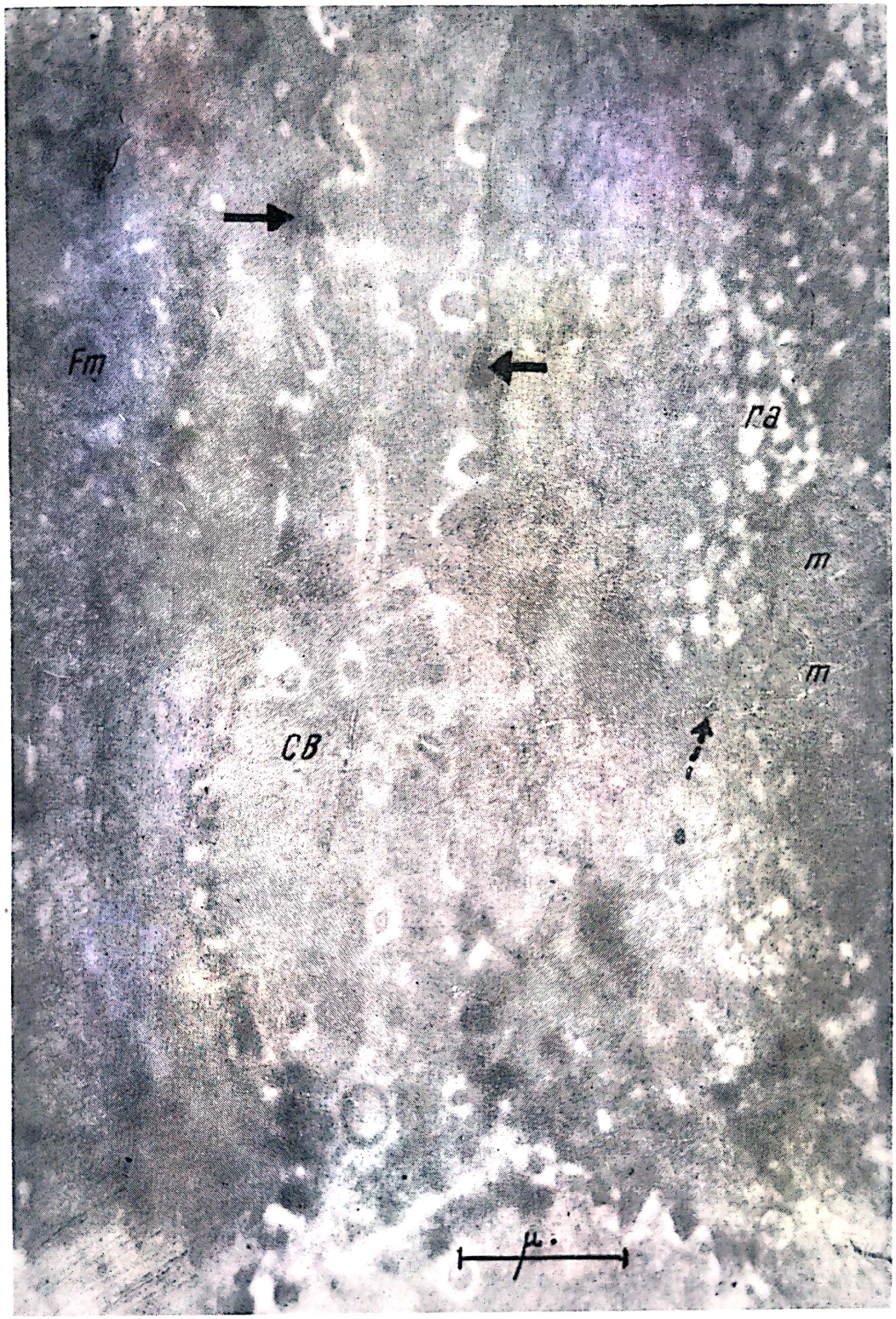


Fig. 10. — Aceeaşi pregătire ca pentru figura 8. × 21 000. Iepure. *CB* = spaţiu între 2 celule (canalicul biliar?), foarte lărgit şi cu microvilozităţi de dimensiuni reduse; săgeata = desmosomi. Lumenul este ocupat de un material amorf osmiofil; *ra* = reticul agranular; *m* = mitocondrii balonizate cu cristae fragmentate şi foarte reduse ca număr; *Fm* = figură mielinică; săgeata punctată = corp electronoopac.

Scanned with OKEN Scanner

încetarea tratamentului. Menționăm că în cele 30 de cazuri de diabet lipoatrofic cunoscute pînă aici nu am întîlnit niciodată icterul spontan (31).

Cercetările noastre de electromicroscopie s-au fixat mai mult asupra ficatului bolnavei *L. Gher.* la care, în afară de supraîncărcarea adipoasă, am constatat alterările următoare :

a) Îngroşarea membranei celulare (fig. 2) cu dilatarea canaliculilor biliari în unele zone. Microvilozităţile erau reduse ca număr şi dimensiuni în unele zone, iar în altele prezentau un aspect normal.

b) Citoplasma celulelor hepatice apărea încărcată de numeroase vacuole de dimensiuni variabile ; unele dintre ele pline cu un material osmiofil (lipide) sau fin granular (glicogen), alte vacuole optic vide. Ele par deci condiţionate de aglomerarea în cantitate enormă a produselor de mai sus (7). Pe circumferinţa acestor vacuole se observă uşor prezenţa ribozomilor, ceea ce atestă originea lor, sacii ergastoplasmici (fig. 3). Un fapt care a putut fi demonstrat de alţi autori (16) şi de noi pe ficatul gras experimental şi care există pe ficatul bolnavei *L. Gher.* este formarea de vacuole mari pline cu grăsime din micile vacuole (fig. 3).

c) Mitocondriile, uneori de aspect normal, sînt pe alocuri balonizate cu distrugerea cristelor. Membrana lor este uneori ruptă (fig. 4).

d) Aspectul nucleilor celulelor hepatice pare normal.

e) Sinusoidele sînt pline cu un material osmiofil granular şi debriurile organitelor celulare distruse (fig. 5). Acest ultim aspect arată, pe de o parte, mecanismul de supraîncărcare adipoasă a celulei, care în cazul de faţă provine dintr-un aport masiv de lipide pe cale sanguină, iar pe de alta din existenţa unui proces distructiv celular intrahepatic.

Este vorba deci de un ficat gras, a cărui structură celulară este grav tulburată, fără ca totuşi sindromul icteric să apară spontan. El a putut fi provocat prin întîmplare în momentul în care noi am injectat bolnavei, timp de 4 zile, un anabolizant de sinteză în doză uzuală. Acest incident cvasi experimental sugerează faptul asupra căruia noi insistăm de mult timp (22) ; (23) ; (24), şi anume : dacă admitem că epurarea pigmenţilor biliari la nivelul ficatului este datorată activităţii hepatocitelor, pare logică ipoteza că un ficat prezentînd modificări patologice atît de importante alei structurii celulare s-ar fi putut însoţi de icter. Totuşi, apariţia icterului în steatoză hepatică nu este obligatorie şi adesea singura manifestare de acest fel este o discretă hiperbilirubinemie (13) ; (17), ca în cazul *Fl. N.* (9 mg $^0/_{00}$) de mai sus. Ar fi cu totul altfel dacă admitem că eliminarea pigmenţilor biliari este datorată unui proces de filtrare la nivelul sinusoidului hepatic şi că rolul celulei hepatice în secreţia biliară pigmentară este redus la resorbţia de apă şi la concentrarea consecutivă a pigmenţilor. Această acţiune este uşurată de faptul că filtratul scaldă celula din toate părţile, avînd în vedere comunicările intercelulare care există între spaţiul Disse şi canaliculii biliari, comunicări astăzi general admise (9) ; (21) ; (23). Efectul icterigen al metiltestosteronului şi al unor anabolizanţi este foarte probabil datorat proprietăţii deja cunoscute, adică exacerbării rezorbţiei hidrice a filtratului în timpul trecerii sale intercelulare. Ar rezulta formarea unei bile mai concentrate, mai vîscoasă a cărei curgere prin spaţiile intercelulare şi capiliculii biliari ar fi cu atît mai dificilă, cu cît procesul de resorbţie al apei este mai important.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă, totuşi constatarea zilnică arată că ficatul adipos nu se însoţeşte obligatoriu de icter se naşte întrebarea cui se datoreşte apariţia „spontană" a icterului în cazurile de steatoză hepatică. Noi sîntem tentaţi să credem că la om într-o parte din cazuri, apariţia sa trebuie să fie atribuită infecţiei produse de virusul hepatitei epidemice. Ficatul cu steatoză, avînd o rezistenţă scăzută, devine mai uşor accesibil la această viroză. În epoca actuală, cînd analiza minuţioasă a etiologiei hepatitei epidemice arată că mai mult de 80% din cazuri sînt datorate intervenţiei iatrogene (tratamente parenterale, transfuzii, depistări sistematice, vaccinări, tratamente dentare etc.), această interpretare pare justificată. Evoluţia către vindecare a acestor ictere printr-o medicaţie variată, dar fără medicaţie lipotropă (41) este sugestivă pentru această interpretare.

FICATUL ADIPOS EXPERIMENTAL CU ICTER TERMINAL

Este interesant de studiat condiţiile de apariţie a icterului la animalul cu steatoză hepatică. Noi am obţinut la iepurele adult o steatoză hepatică complicată în perioada finală a experienţei cu un icter grav cu evoluţie fatală rapidă. Acest tablou clinic survenea ca urmare a administrării unui regim alimentar special (25), caracterizat prin :

a) Un dezechilibru alimentar cu mare preponderenţă a lipidelor (ulei vegetal 12 — 15 g/zi) în dauna protidelor. Necesităţile calorice erau furnizate în special de glucide.

b) Administrarea suplimentară zilnică de 1 — 2 g dintr-un extras provenind din măduva spinării de bou, care conţinea în medie 69 g% de colesterol, 7,5 mg% de fosfor anorganic şi un reziduu organic nedefinit de aproximativ 31 g%.

La animalele supuse acestui regim timp de 56 — 140 de zile, noi am constatat apariţia unui sindrom hiperlipemic caracterizat printr-o lactescenţă intensă a serului, însoţită de o supraîncărcare grăsoasă masivă a ficatului. În ultimele zile de viaţă, la aceste animale apărea un icter grav, care provoca rapid moartea.

În cursul acestui proces de supraîncărcare grasă a ficatului, înainte de sacrificarea animalelor, noi am efectuat proba de retenţie cu BSP, determinarea bilirubinemiei totale şi conjugate, fosfataza alcalină. Proba cu BSP a fost efectuată după un procedeu pus la punct de noi pentru iepure, şi anume prelevarea sîngelui la 20 min după administrare de BSP, în loc de 45 min, durată de timp adoptată pentru om. Iată rezultatele :

a) la animalele hiperlipemice, fără icter, dar cu ficat gras, epurarea BSP-ului se făcea în mod comparabil cu cea a animalului martor normal ;

b) la animalele ajunse în stadiu icteric, valorile au fost net deviate către retenţie mai marcată cu BSP în circulaţie ;

c) fosfataza alcalină a dat valori similare la animalele hiperlipemice cu sau fără icter de 1,3 — 3,1 mg P/%, deci în limite normale ;

d) din punct de vedere anatomopatologic, noi am constatat la microscopul optic o steatoză, predominantă în special în zona pericentrolobulară, asemănătoare cu cea întîlnită în mod obişnuit în intoxicaţiile prelungite sau în stările anoxice (15) ; (43) ; (fig. 6). La animalele care au suferit acest tratament, dar nu au ajuns încă în stadiul icteric structura celulei hepatice pare a fi conservată, în timp ce la animalele cu icter se constată alterări distrofice intense cu proces de citonecroză masivă (fig. 7).

Scanned with OKEN Scanner

În ce privește dinamica steatozei hepatice, imaginile pe care le-am găsit indică o pătrundere a grăsimilor neutre din spațiile perilobulare în sinusoide. Acestea apar într-adevăr burate de material lipidic (fig. 6). Este un fenomen care amintește pe cel descris deja după ingestia de lipide la om și animal și unde se constată apariția de picături de grăsime, la început localizate la periferia lobulului, mai tîrziu în zona sa centrală, unde ele se acumulează intracelular printr-un fenomen de pinocitoză (13); (36).

La aceste imagini de microscopie optică corespund la microscopul electronic leziunile următoare:

— Alterări ale rețelei ergastoplasmice (fig. 8) cu prezența de numeroase vacuole lipidice și granule de pigment biliar.

— Hiperplazia sistemului golgian și a reticulului agranular (fig. 9).

— Figuri mielinice în citoplasmă și în mitocondrii (fig. 9, 10).

— Mitocondrii balonizate cu marginile anfractuase, cu criste fragmentate în număr redus. Unele sînt vacuolizate și prezintă figuri mielinice.

— Canaliculii biliari lărgiți cu vilozitățile de dimensiuni reduse (fig. 10). Există un material osmiofil în lumen.

— Sinusoidele conțin material osmiofil amorf (fig. 10).

Aceste modificări amintesc leziunile descrise de alții (9); (30), în ficatul din intoxicațiile cu fosfor, tetra clorură de carbon etc.

Icterul apărut la iepuri se caracterizează printr-o evoluție rapidă și conduce la exitus într-un interval de timp foarte scurt (6 — 15 zile). El îmbracă aspectul de icter grav și prin aceasta se deosebește de icterele observate la indivizii cu steatoză hepatică întîlniți în clinia umană, excepție făcînd unele ictere ale femeilor gravide (15). Mecanismul apariției lor pare de asemenea diferit. Este vorba de un icter ireversibil, care coincide cu necroze celulare hepatice masive și deci cu distrugeri întinse de capiliculi biliari. Suprimarea, respectiv anularea, singurelor căi de eliminare a pigmenților biliari pe cale hepatică poate explica apariția icterului.

Faptul că, în ciuda supraîncărcării grase masive a celulelor hepatice la iepurii din experiențele noastre, icterul nu apărea decît în momentul în care survenea o distrugere celulară masivă pledează contra rolului atribuit de către fiziologia clasică celulei hepatice în secreția biliară pigmentară (20); (21); (22); (24) și se înscrie în favoarea teoriei noastre de filtrare-resorbție, care are în vedere filtrarea pigmenților la nivelul sinusoidelor, filtrare care are loc indiferent de starea hepatocitelor. Icterul va apărea cînd excreția pigmentară întîlnește un obstacol fie prin hipervîscozitatea bilei, fie prin distrugerea de spații intercelulare și de capilare biliare.

La omul cu steatoză hepatică, alterarea celulelor hepatice a fost demonstrată atît prin aspectul morfologic (36); (37); (38), cît și în mod funcțional, prin hipersideremia (5) care o însoțește. Apariția icterului la iepure, cînd îmbracă forma de icter grav, coincide cu distrugerea în masă a hepatocitelor, care înlocuiește astfel micile focare distructive caracteristice din steatozele hepatice fără distincție de origine. Acestea din urmă pot produce evoluția către ciroză cu ficat gras (2); (16), fenomen existent de altfel și la animalele cu supraîncărcare grasă toxică moderată, la care fibroza ficatului începe în jurul venelor centrolobulare, adică acolo unde apar primele depozite de grăsime (37) și unde un oarecare grad de anoxie fiziologică relativă există în stare normală. Din contra, în cazurile în care

Scanned with OKEN Scanner

supraîncărcarea grasă, se găseşte pe prim plan şi distrugerile celulare sînt de mică amploare, declanşarea unui sindrom icteric este datorat altor mecanisme de ordin funcţional, aşa cum am arătat mai sus.

Astfel se impune independenţa apariţiei icterului de gradul de încărcare grasă a ficatului. Acesta va apărea doar cînd scurgerea bilei va fi împiedicată fie prin alterare intrinsecă a compoziţiei bilei, ca, de exemplu, printr-o resorbţie crescută a apei din filtratul provenind din sinusoid urmat de o creştere a vîscozităţii bilei (cazul *L. Gher.* de mai sus), fie prin necroza masivă a parenchimului hepatic cu distrugerea întinsă a capilarelor biliare (cazurile de icter experimental la iepurii cu steatoză hepatică). Cunoaşterea acestor mecanisme de producere a icterului în cursul ficatului gras ne pare de o mare importanţă practică, avînd în vedere reversibilitatea acestui sindrom (2); (16); (17); (28); (29), dacă totuşi durata şi intensitatea procesului nu depăşeşte anumite limite, iar distrugerile celulare nu sînt generalizate la acest organ. În cazul lui *L. Gher.*, după un regim hipolipidic care a durat 3 ani imensa steatoză hepatică a cedat fără a lăsa sechele hepatice. Aceasta este cu atît mai important pentru clinicieni, avînd în vedere că durata de timp necesară transformării ficatului gras în ciroză a fost apreciată între 5 şi 20 de ani (2), ceea ce permite un tratament eficace dacă este făcut la timp.

Este important a cunoaşte diagnosticul etiopatogenic al icterului survenit în cursul ficatului gras şi în special faptul că el poate releva un:

a) icter viral survenind la un purtător de steatoză hepatică,

b) icter printr-un mecanism funcţional datorită exagerării retroresorbţiei de apă, mecanism uşor de provocat prin medicaţia de tipul 17-metiltestosteron.

c) icter prin distrugere celulară masivă de tipul icterului grav.

Conduita terapeutică şi prognosticul variază, evident pentru cele trei tipuri patogenice de mai sus.

Este evident că vindecarea icterului rămîne posibilă atît timp cît elementul funcţional predomină în raport cu leziunile destructive.

Clinica de boli de nutriţie şi dietetică,
Bucureşti

BIBLIOGRAFIE

1. Albrink M. J., Lavetes P. H. a. Man E. B., Ann. int. Med., 1963, *58*, p. 305.
2. Baier H. B., Knick B., Emden A. V. u. Buckens J.; Med. Welt., 1964, *35—36*, p. 1 813.
3. Ballard H., Berstein M. a. Farrar J. T., Amer. J. Med., 1961, **30**, *2*, p. 196.
4. Beaumont J. L., Beaumont V. et Lenegre J., Presse méd., 1960, **68**, *13*, p. 81.
5. Blasiis M. de, Minerva med., 1963, **54**, *76*, p. 2 751.
6. Bogdanoff M. D., Arch. int. Med., 1960, **105**, *4*, p. 505.
7. Bremer J., Nord. Med., 1963, **69**, p. 357.
8. Clement G., Presse méd., 1964, **72**, *49*, p. 2 940.
9. Cossel L., *Die menschliche Leber in Elektronenmikroskopie*, Jena, G. Fischer, 1964.
10. Cornatzer E. W., Walzer A. H., Proc. Soc. Exp. Biol., 1964, **116**, *4*, p. 893.

Scanned with OKEN Scanner

11. Dianzani M. U., Biochem. J., 1957, **65**, p. 116.
12. Dittrich H. u. Seiffert E., Z. Gastroenterol., 1964, **2**, *3*, p. 123.
13. Froelich A. L., Acta gastroent. belg., 1964, **27**, *7*, p. 306.
14. Joulia P. et Coulant-Texier-Maleville Le., Bull. Soc. franc. Derm. Syph., 1960, **67**, *5*, p. 966.
15. Kahil M. E., Fred H. L., Brown H. a. Davis J. S., Arch. int. med., 1964, **113**, *1*, p. 1 964.
16. Kalk H., Schweiz. med. Wschr. 1959, *43*, p. 1 117.
17. Markoff N., u. Kaiser E., Krankheiten der Leber und der Gallenwege in der Praxis, Stuttgart, G. Thieme, 1962, 138—144 p.
18. Moorhouse J. A., Steinberg J., Rosen N. J., J. Clin. Endocr. 1963, **231**, *11*, p. 1 080.
19. Nath K., Kishor K., a. Covic H. P., J. Ass. phys. India, 1963, **11**, *8*, p. 611.
20. Pavel I., *Les ictères* vol. 3, Paris, Ed. Masson, 1948.
21. Pavel I. şi Campeanu S., Fiziol. norm. patol. 1965, **9**, *1*, p. 3.
22. Pavel I. u. Campeanu S., Z. ges. inn. Med., 1961, **10**, p. 16.
23. Pavel I., Campeanu S. et Dumitrescu C., *VII-e Cong. Int. Ass. Soc. Nat.* Enr. Gastroenterologie, Bruxelles, iunie 1964.
24. Pavel I., Campeanu S., Nicolesco M., Bonaparte H., Petrovici G. et Stoian N.: Presse méd. 1963, **71**, *25*, p. 1 279.
25. Pavel I., Chișiu N., Mihalache N. şi Visinescu R., St. cerc. med. int. 1964.
26. Pavel I. et Campeanu S., Sem. Hôp. (Paris), 1962, *22*, p. 1 345.
27. Pecurariu O., Bretin N., Cîrstocea I., şi Dumitrescu D., Med. int., 1964, 5, *p.* 93.
28. Popper H. (Stuttgart), 1961, **8**, *5*, p. 279.
29. Priest R. E., Smuckier O. I. a. Iseri-Benditt P., Proc. Soc. exp. Biol., 1962, **3**, *1*, p. 50.
30. Rouiller Ch., *The liver*, Acad. Press. New York, London, 1963.
31. Saltiel H., *Le diabète lipoatrophique à la lumière d'un trentaine de cas connus*, Thèse, Paris, 1964.
32. Schultz C., Dtsch. med. Wschr., 1964, **89**, *28*, p. 1342.
33. Shafner F., J. Amer. med. Ass., 1964, **189**, *4*, p. 29.
34. Snyder F. a. Kyker G. C., Proc. Soc. exp. Biol., 1964, **116**, *4*, p. 890.
35. Steinberg D., Metabolism, 1964, **13**, *10*, p. 1 264.
36. Takahashi T., *Biochemical studies on the hepatic fatly metamorphosis and fibrosis in the course of experimental hepatic damage*, II-nd World Congr. of Gastroenterologie, Muenchen, 1962.
37. Thaler H., Dtsch. med. Wschr., 1962, **87**, *20*, p. 1 049.
38. Thaler H., Virchow Arch. path. Anat., 1962, **335**, p. 180.
39. Ueda H., II-nd. Intern. Meeting Int. Ass. for the study of the liver, Leuven, 8 june 1964.
40. Varay V., Orcel L., et Berthelot J., *Les stéatoses icterigènes*. II[e] Congr. Mond. Gastro-Enterol. 1962, Muenchen.
41. Warembourg H., Biserte G., Jaillard J. et Sezille G., Rev. franç. etud. clin. biol. 1964, **9**, *9*, p. 956.
42. Wewalka F., Münch. med. Wschr., 1963, *1*, p. 35.
43. Wewalka F., *Stéatose et cirrhose*, II-e Cong. Mond. Gastro-Enterol. Muenchen, 1962.

Primit la 17 ianuarie 1966

Scanned with OKEN Scanner

MODIFICĂRI MORFOFUNCȚIONALE GASTRICE ȘI DUODENALE ÎN FAZELE EVOLUTIVE ALE ULCERULUI DUODENAL

DE

O. FODOR, V. COSMA, A. BAN, S. POPESCU, D. GRIGORAȘ, S. TRAGOR și V. ILEA

616.342–002.44

Se cercetează unele modificări morfofuncționale gastrice și duodenale în fazele evolutive ale ulcerului duodenal, în vederea aprecierii factorilor locali în ulcerogeneză. Se execută o explorare conjugată privind morfologia mucoasei gastrice și comportarea funcțională prin cercetarea dinamicii secretorii HCl, a efortului secretor maxim la histamină și tonusului secretor vagal la insulină, precum și a pepsinogenului în sucul gastric, sînge și urină. Factorul vascular, de permeabilitate și eliminare, se explorează prin cromosecreția roșului neutru. Toate explorările se execută atît în puseul de activitate dureroasă a ulcerului, cît și în faza de acalmie, lipsită de durere. Modificările histopatologice ale mucoasei gastrice nu deviază nici cantitativ și nici calitativ față de cele cunoscute la persoanele neulceroase. De asemenea, în faza de acalmie se constată aceleași modificări, în aceeași proporție, cu deosebire că aspectele de edem și extravazare de hematii semnalate la unele cazuri în faza de activitate nu se mai observă în aceea de acalmie. Modificările funcționale secretorii de HCl și pepsinogen se mențin la fel, în ambele faze. O comportare diferită apare cu privire la fenomenul vascular. Roșul neutru apare mai tîrziu în sucul gastric în faza de acalmie și curba de extincție este mai joasă. Albumina I_{131} apare de asemenea în cantitate mai redusă în faza lipsită de durere.

Natura și importanța factorilor locali în procesul patologic din ulcerul gastric și din cel duodenal nu sînt încă bine stabilite. De asemenea, nu avem încă o imagine fidelă asupra comportării acestora în cursul fazelor evolutive ale bolii (de activitate sau de acalmie).

Frecvența mare a „gastritei" morfologice constatată de Konjetzny (7) pe piesele obținute cu ocazia rezecției de stomac, precum și a gastritelor „gastroscopice" observate de Schindler (9), nu se verifică la examinările endobioptice (1); (4); (5); (8). În ceea ce privește rolul așa-ziselor gastrite în complexul patologic ulceros, nici el nu este suficient lămurit.

În ceea ce privește elementul vascular gastric, am putut demonstra în cercetări anterioare unele modificări deosebite ale acestora în cursul fazelor evolutive ale ulcerului duodenal, precum și sub acțiunea farmacodinamică asupra parasimpaticului. Fenomenul a fost evidențiat prin modificarea eliminării intragastrice a roșului neutru administrat intravenos (2).

Scanned with OKEN Scanner

Pentru stabilirea semnificaţiei modificărilor din grupul morfologic şi funcţional, considerăm utilă investigarea lor conjugată şi concomitentă, gastronul fiind o unitate morfofuncţională. În cercetarea prezentă urmărim comportarea şi surprinderea unor astfel de modificări eventuale ce apar în fazele evolutive ale ulcerului duodenal şi încadrarea lor în procesul patologic ulceros. În acest scop, este investigat aspectul morfologic al mucoasei gastrice (şi în unele cazuri inclusiv a celei duodenale), precum şi complexul funcţiei secretorii gastrice de acid clorhidric şi pepsină împreună cu cel vascular, de permeabilitate şi eliminare, atît în faza dureroasă, cît şi în acalmie (în lipsa durerilor), la ulcere duodenale.

MATERIALUL CERCETAT ŞI METODA DE INVESTIGAŢIE

Cercetarea morfologică s-a executat din fragmente de mucoasă obţinute prin aspiraţie-secţiune cu ajutorul aparatului de endobiopsie, din regiunea fundică a stomacului. Manevra este executată totdeauna la aproximativ acelaşi grad de aspiraţie.

Examinările morfologice ale mucoasei gastrice s-au executat la 130 de ulcere duodenale. La 85 de ulcere duodenale investigaţia s-a practicat în plin puseu activ; la 45 dintre ele cercetarea s-a repetat a doua oară şi chiar a treia oară, în fază de acalmie, după dispariţia durerii, la interval de cel puţin 15 zile.

La alţi 40 de bolnavi cu ulcer duodenal s-a executat examenul morfologic al mucoasei gastrice din diferite regiuni ale stomacului, din piesele de rezecţie gastrică obţinute cu ocazia intervenţiei chirurgicale, întotdeauna executată în faza de acalmie a durerii.

La 6 bolnavi s-a executat şi endobiopsia din mucoasa duodenală (din duodenul descendent).

Funcţia secretorie s-a cercetat la 85 de ulcere duodenale şi la 52 de martori sănătoşi, privind secreţia cantitativă de suc gastric (ml/oră), a debitului de HCl (mEq/oră) în secreţia de bază şi după efortul secretor maxim la histamină (EMSH) şi la excitaţia cu insulină (SI) după Hollander.

Capacitatea secretorie de pepsină s-a cercetat prin determinarea pepsinogenului în sucul gastric, în sînge şi în urină la 50 de ulceroşi şi la 61 de martori.

Factorul vascular s-a explorat prin metoda „cromosecreţiei" cu roşu neutru (2) la 25 de ulceroşi şi la 10 martori, precum şi prin cercetarea eliminării intragastrice de albumină marcată cu I_{131} la 20 de ulceroşi aflaţi în fază de activitate dureroasă, examinare repetată şi în perioadă de acalmie. De altfel, toate explorările funcţionale au fost executate de două ori (în prezenţa durerilor şi după dispariţia lor).

REZULTATE

1. Examenul morfologic

Aspectul histologic al mucoasei gastrice apare normal (fig. 1) la 62/85 de ulcere duodenale. La 17 persoane apar aspecte ce deviază de la normal: gastrită superficială (fig. 2) la 13 şi atrofie parcelară (fig. 3) a mucoasei la 4 persoane. Examenul mucoasei gastrice recoltată de la stomacurile rezecate (imediat după intervenţia chirurgicală) arată aceleaşi modificări, în aproximativ aceeaşi proporţie, cu deosebire că uneori alternează zone de mucoasă normală cu altele unde sînt prezente semnele inflamaţiei superficiale şi chiar cu porţiuni atrofice, fără însă să devieze de la proporţia celor obţinute pe cale endobioptică.

La repetarea endobiopsiei în fază de linişte constatările se menţin aproximativ în aceeaşi proporţie, cu deosebirea că uneori, la aceleaşi persoane, la prima biopsie apare un aspect normal sau semnele inflamaţiei superfi-

Scanned with OKEN Scanner

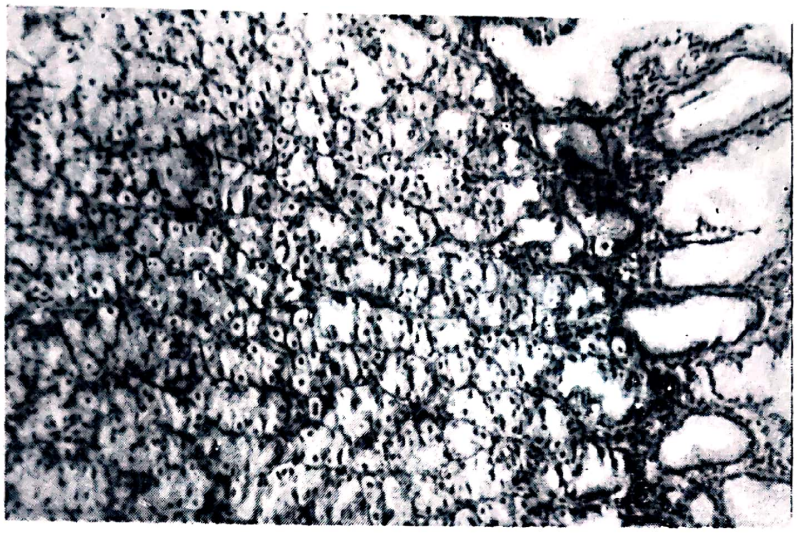


Fig. 1. — Mucoasă fundică normală. Col. H.F Zeiss ob. 10. oc. 4.

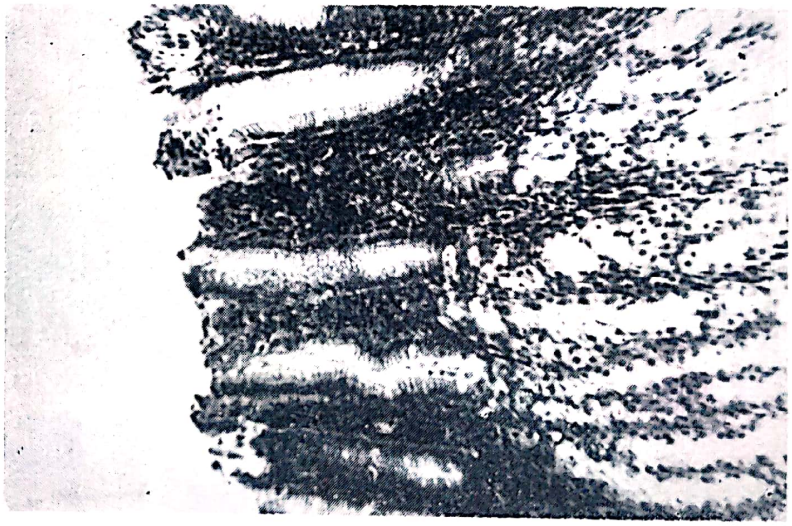


Fig. 2. — Gastrită superficială. Col. H. E. Zeiss ob. 10, oc. 4.

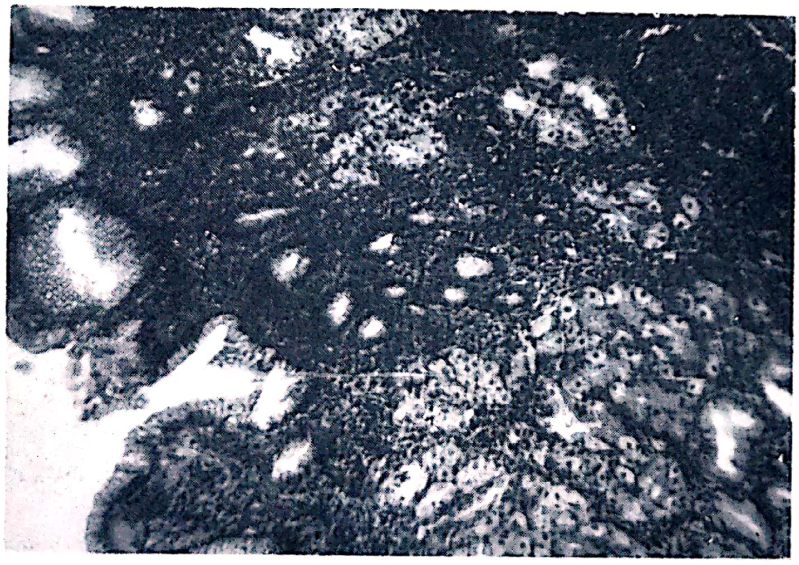


Fig. 3.— Gastrită cronică cu atrofie parcelară. Col. H. E. Zeiss ob. 10. oc. 4.

Scanned with OKEN Scanner

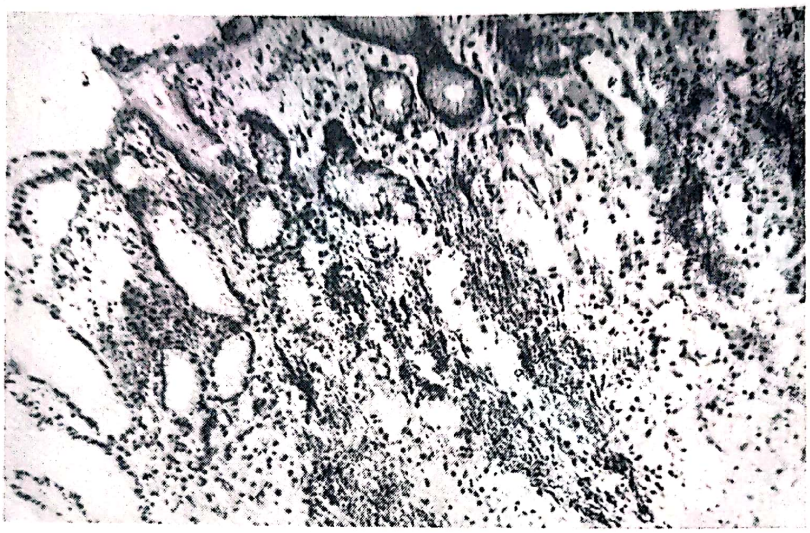


Fig. 4. — Edem şi hemoragie în corionul superficial. Col. H. E. Zeiss ob. 10 oc. 4.

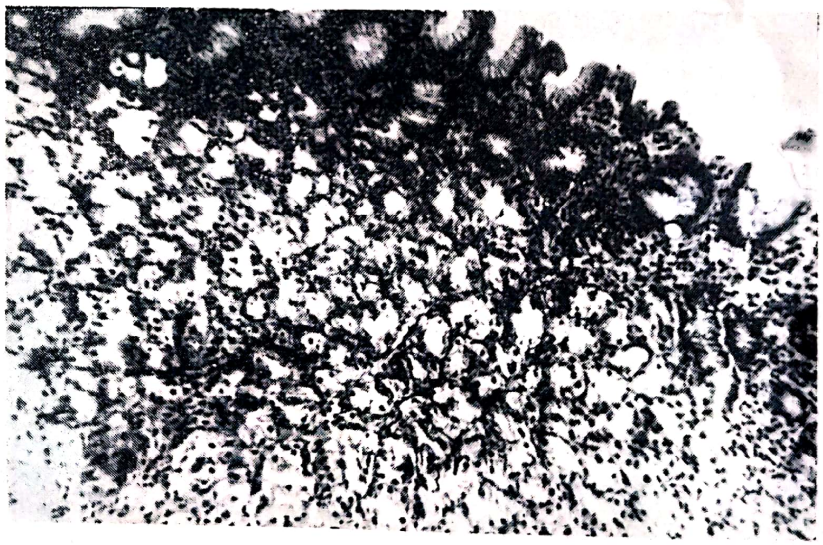


Fig. 5. — Mucoasă fundică cu modificări reduse, în limita normalului. Material recoltat de la cazul precedent (fig. 4.), în faza de remisiune. Col. H. E. Zeiss ob. 10 oc. 4.

Scanned with OKEN Scanner

ciale, la repetare apare gastrită atrofică şi invers. Explicaţia constă în faptul că astfel de zone alternează, ceea ce s-a putut verifica la examinarea mucoasei gastrice executată din diferite locuri ale stomacurilor rezecate.

La 6 bolnavi semnalăm o moderată extravazare de hematii în corionul superficial al mucoasei gastrice şi aspectul unui edem la acelaşi nivel (fig. 4), care la repetarea examinărilor în fază de acalmie nu se mai semnalează de loc sau apar în măsură mult diminuată (fig. 5). Nu constatăm astfel de modificări care să apară în mod izolat în faza de acalmie fără ca ele să fi fost prezente în aceea de activitate a ulcerului.

La examinările histologice ale mucoasei duodenale semnalăm aspect normal la 2/6, semne de inflamaţie superficială şi interstiţială la 3/6 şi hipoadenie la 1/6. Toate au fost executate în fază de activitate a ulcerului. Ca o particularitate histologică semnalăm eozinofilia interstiţială la 5/6 examinări. Dificultăţile tehnice ale endobiopsiei duodenale, precum şi posibilitatea unei eventuale biopsii din zona papilară, ce nu pot fi lipsite de urmări, ne-a obligat să limităm numărul de examinări endobioptice duodenale.

Nu putem face nici o legătură între modificările histologice ale mucoasei gastrice raportate la intensitatea şi durata fenomenelor subiective ulceroase.

2. Explorările funcţionale gastrice

— Volumul de suc gastric în condiţiile explorărilor de bază şi după stimularea secreţiei cu histamină arată valori asemănătoare între cele două faze de evoluţie a ulcerului (fig. 6).

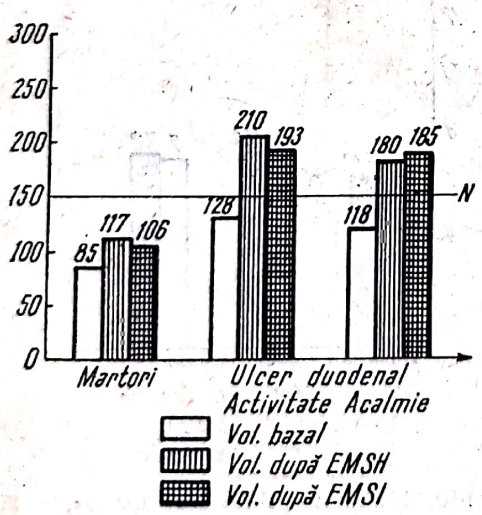


Fig. 6. — Volumul secretor de suc gastric.

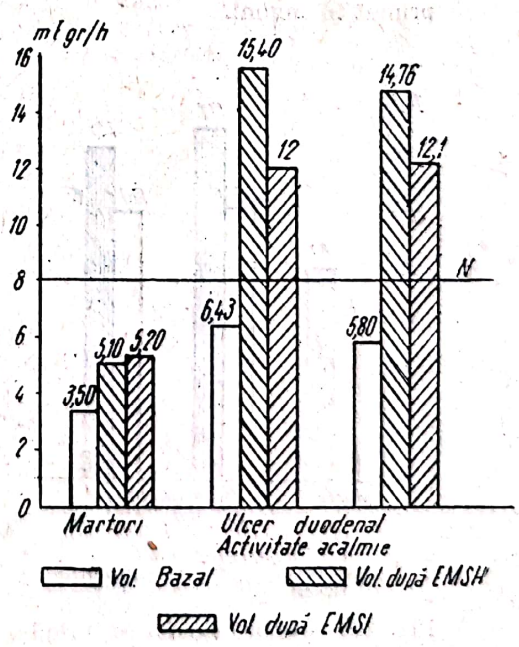


Fig. 7. — Debitul secretor de HCl.

— Debitul de HCl la EMSH şi ESI de asemenea nu arată diferenţe notabile între cele două faze (fig. 7), iar dinamica secretorie nocturnă de HCl, constatată de noi cu altă ocazie (2), nu se modifică nici ea în esenţă, starea dissecretorie menţinîndu-se.

Scanned with OKEN Scanner

— Valorile pepsinogenului în sucul gastric exprimate în mg/ml (fig. 8), debitul în ml/oră (fig. 9), comportarea lui în urină în mg/24 de ore (fig. 10) şi în serul sanguin exprimat în KOH/ml ser uman (fig. 11) nu

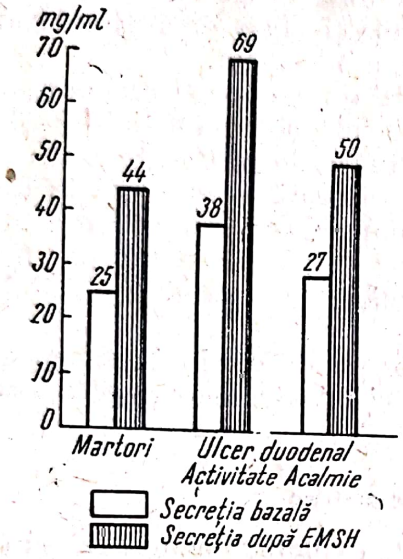


Fig. 8. — Concentraţia pepsinogenului în sucul gastric exprimat în mg/ml.

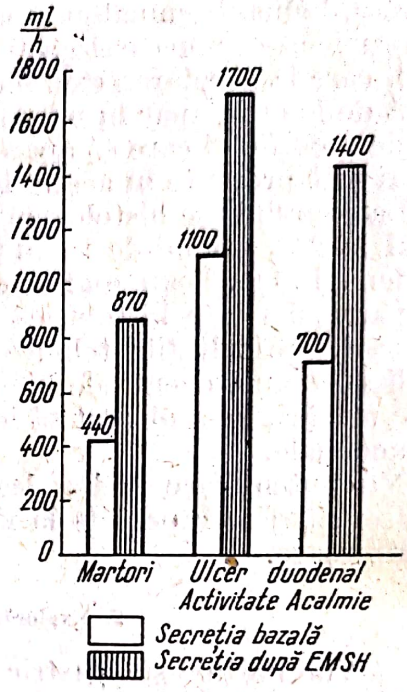


Fig. 9. — Debitul pepsinogenului în sucul gastric exprimat în ml/oră.

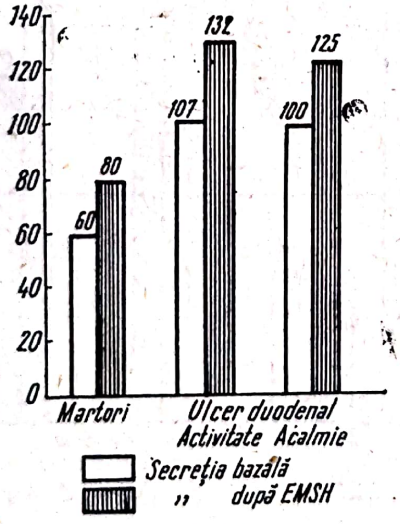


Fig. 10. — Pepsinogenul în urină exprimat în mg/24 de ore.

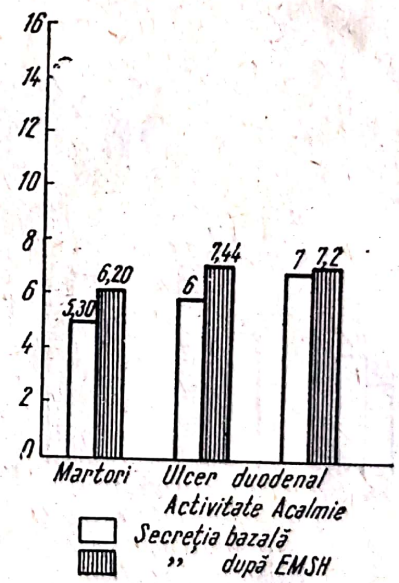


Fig. 11. — Pepsinogenul în ser, exprimat în ml KOH/ml de ser.

prezintă nici ele diferenţe semnificative între faza de activitate şi aceea de acalmie a ulcerului.

În ceea ce priveşte relaţiile de interdependenţă morfofuncţionale ale mucoasei gastrice nu apare o influenţare a volumului de suc gastric secre-

tat şi nici a debitului de HCl în funcţie de aspectele histologice constatate, nici chiar la cazurile unde endobiopsia a căzut peste zonă cu semne de atrofie a mucoasei, ceea ce constituie un semn indirect al extinderii limitate a acestor leziuni. Fenomenul apare de altfel evident la examinarea mucoasei stomacurilor rezecate, unde, alături de mici zone cu mucoasă atrofică, se constată prezenţa în rest a mucoasei normale, ceea ce constituie o explicaţie pentru faptul că funcţiunea secretorie de acid clorhidric se menţine totuşi la aceea obişnuită ulcerului duodenal, prin compensare în restul stomacului.

3. Modificările vasculare

— Explorarea cu roşu neutru arată apariţia colorantului în sucul gastric în medie la 9 min în faza dureroasă şi la 14 min în faza de acalmie, faţă de media de 18 min înregistrată la martori (fig. 12 şi 13). Rezultatele sînt similare cu cele obţinute de noi cu altă ocazie (2), cînd am mai putut demonstra influenţarea acestui fenomen pe cale vagală, în sensul că la analiza curbei de extincţie pentru roşul neutru în sucul gastric apare o reducere a piscului de la 0,232 la 0,62 după blocarea vagului cu pendiomid.

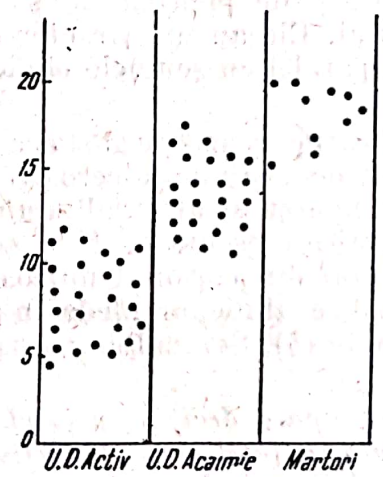


Fig. 12. — Repartiţia timpului de apariţie a roşului neutru în sucul gastric la bolnavii cu ulcer duodenal şi la martori.

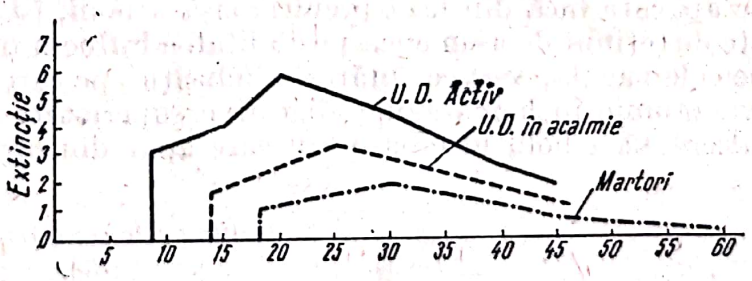


Fig. 13. — Timpul de apariţie şi extincţie a roşului neutru în sucul gastric la bolnavii de ulcer duodenal şi martori.

Electroforeza sucului gastric arată migrarea colorantului legat de fracţiunea albuminică a conţinutului gastric.

— Cercetările de albumină I_{131}, care sînt în curs de încheiere, arată la majoritatea observaţiilor o reducere a eliminării intragastrice în faza de acalmie faţă de aceea de activitate.

INTERPRETARE ŞI CONCLUZII

Examenul morfologic al mucoasei gastrice nu arată devieri structurale într-o proporţie deosebită la ulceroşi faţă de constatările făcute de alţi autori la martori (Heinkel, 4,5%). Cu o oarecare frecvenţă, acestea pot apărea la nivelul duodenului; numărul relativ mic de examinări ale noastre şi ale altora (10) nu ne permite încă să tragem concluzii deosebite în această privinţă.

Nu semnalăm nici o modificare a aspectului morfologic al mucoasei gastrice în legătură cu fazele de evoluţie ale ulcerului duodenal. Constatări asemănătoare, pe un număr restrîns de observaţii, se semnalează şi din altă parte (8).

Aceste date ne permit să afirmăm că o „gastrită" în sens morfologic nu este obişnuită în ulcerul duodenal şi mai ales nu putem vorbi de o gastrită „de acompaniament" în fazele de activitate ale ulcerului duodenal, deşi, după cum se ştie, în ulcerul duodenal există o secreţie continuă şi ridicată de acid clorhidric şi de pepsină, fără ca acestea să cauzeze un proces inflamator în stomac.

Caracteristicile secretorii de HCl şi de pepsină nu se modifică în funcţie de fazele evolutive ale ulcerului. Ele au un caracter cantitativ şi calitativ permanent, care nu variază paralel cu semnele clinice de activitate.

Spre deosebire de acestea, modificările vasculare gastrice se comportă diferit în faza dureroasă faţă de aceea de acalmie ulceroasă (vindecarea pusculului?). Ritmul eliminării roşului neutru şi al iodalbuminei pledează pentru o permeabilitate vasculară gastrică crescută în faza activă a ulcerului. Extravazările sanguine şi edemul din corionul mucoasei gastrice, mai ales că ele nu sînt regăsite în faza de acalmie, ar pleda în acelaşi sens, deşi unii autori le consideră ca artefacte (5). Semnalăm totuşi fenomenul şi mai cu seamă reversibilitatea lui.

Gastropatia din ulcerul duodenal apare deci în primul rînd ca un fenomen vascular, variabil ca intensitate în fazele evoluţiei clinice ale bolii. Hemoragiile digestive din ulcer, mai ales cînd ele nu apar din ulceraţie, precum şi cele apărute încă din faza preulceroasă a bolii, îşi află astfel o explicaţie. Este de reţinut de asemenea posibilitatea influenţări fenomenului vascular pe cale vagală, ceea ce întăreşte indicaţia, pe care am făcut-o deja pentru vagotomie în hemoragiile digestive superioare, care apar în perioada preulceroasă a bolii ulceroase sau care apar din mucoasa extraulceroasă.

Institutul de cercetări medicale
Cluj

BIBLIOGRAFIE

1. Aronson A. R., Norfleet R. S., Am. J. dig. dis., 1962, 7/6 (506).
2. Fodor O., Popescu St., Tragor S. şi A. Ban, St. cerc. med. int. 1964, nr. 6, p. 609.
3. Fodor O., Viaţa medicală, 1965, nr. 13, p. 867.

4. Heinkel K. u. Elster K., *Gastroskopie und Gastrobiopsie bei der Ulkusekrankung*-Sonderdruk „Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdaungs und Stoffwechselkrankheiten" XVIII. Tagung in Bad Homburg v.d. H. 1955, G. Thieme Verlag Stuttgart, 1955.
5. Heinkel K., Hening N. u. Elster K., Dtsch. Med. Wschr., 1961, nr. 8 (325).
6. Heinkel K., Med. Welt, 1961, nr. 28 (1457).
7. Konjetzny G. E. în Henke-Lubarsch, *Handbuch der speziellen histologischen Anatomie und Histologie*, vol. I, Edit. Springer, Berlin, 1928, IV/2 (768).
8. Luca de V. A., Spiro H. M., Arch. Int. Med., 1963, vol. 111 (363).
9. Schindler R., *Lehrbuch und Atlas der Gastroskopie*, Edit. J. F. Lehmanns, München, 1932.
10. Zolotova V. M., Terap. arhiv, 1964, nr. 4 (32).

Primit la 10 ianuarie 1966

Scanned with OKEN Scanner

DIABET ZAHARAT ŞI TROMBOCITEMIE DUPĂ SPLENECTOMIE. CONSIDERAŢII PATOGENICE

DE

MIRCEA PETRESCU, FLORINA CIOBANU şi EUGENIA MIHĂILESCU

616.411–089.87–06 : 616.379–008.64

Este prezentată observaţia unei bolnave la care, după splenectomie, apar, pe de o parte, manifestări de mieloză trombocitemică cu reacţie eritrozică şi leucozică (cu cifre maxime de 3 200 000 de trombocite/mm³ 5 600 000 de eritrocite şi 14 000 de leucocite/mm³) şi, pe de altă parte, manifestări de diabet zaharat (cu o glicemie maximă de 2,50 g⁰/₀₀ şi o glicozurie de 30 g⁰/₀₀).

Este discutat rolul jucat de splenectomie în apariţia trombocitemiei şi mai ales a diabetului zaharat, prin intermediul hipofizei şi al eliberării secreţiei de hormon somatotrop diabetogen.

Apariţia după splenectomie a trombocitemiei sau mielozei megacariocitare trombocitemice, cu sau fără reacţie leucozică sau eritrozică concomitentă, este cunoscută şi noi am relatat mai multe observaţii de acest fel.

Apariţia însă a diabetului zaharat după splenectomie este mult mai puţin cunoscută şi mult mai importantă prin problemele pe care le ridică.

Apariţia concomitentă a diabetului zaharat şi a trombocitemiei după splenectomie este şi mai interesantă şi demnă de a fi discutată, putînd aduce elemente importante în interpretarea apariţiei diabetului zaharat după splenectomie.

Studiul nostru priveşte observaţia unei bolnave în vîrstă de 37 de ani, care avusese la 20 de ani o parotidită epidemică destul de severă şi care prezenta manifestări clinice destul de importante de hipertiroidism (anxietate, emotivitate, tahicardie).

Cu 4 ani înainte de ultima internare în Institutul de medicină internă, bolnava este trimisă din provincie la Bucureşti pentru o splenomegalie importantă, care fusese descoperită cu 3 ani înainte, deci la vîrsta de 30 de ani. Bolnava prezenta în acelaşi timp o uşoară hepatomegalie, ficatul depăşind rebordul costal pe un lat de deget, şi o stare generală relativ bună, cu o greutate corporală de 60 kg pentru o înălţime de 1,69 m.

Cu prilejul acestei prime internări se găseşte o glicemie pe nemîncate de 1,10 g⁰/₀₀, fără glicozurie şi o formulă sanguină normală (eritrocite 4 400 000/mm³, trombocite 263 000/mm³, leucocite 7 700/mm³). Aşazisa splenocontracţie la adrenalină face să crească după 30 min numărul de eritrocite la 4 700 000/mm³, iar al leucocitelor la 24 200. Proteinograma

Scanned with OKEN Scanner

electroforetică prezenta următoarele cifre: proteine 85 g⁰/₀₀; albumine 47%, globuline alfa 4,2%, globuline alfa$_2$ 12,0%, globuline beta 12,4%, globuline gama 26,0%.

Splenectomia este realizată în cele mai bune condiţii, în Clinica chirurgicală Panduri. Splina cîntărea aproximativ 2 kg, iar examenul histologic nu arăta decît leziuni de fibroadenie cu relativ frecvente celule gigante.

După splenectomie, bolnava prezintă hipertermie, cum se observă adeseori, şi revăzută după 10 zile de la operaţie, se constată o creştere netă de volum a ficatului, care depăşeşte rebordul pe 4 laturi de deget, o glicemie pe nemîncate de 1,50 g⁰/₀₀, o glicozurie de 11 g⁰/₀₀, iar din punct de vedere hematologic: 5 600 000 de eritrocite/mm³, 810 000 de trombocite/mm³ şi 14 400 de leucocite/mm³ (din care 3% mieloblaşti).

Reinternată după două săptămîni, cifra trombocitelor atinge, cu acest prilej, 2 100 000 de elemente/mm³, iar mielograma arată: 85 000 de cariocite/mm³, din care 11 000 de eritroblaşti şi 27 de megacariocite/mm³. Din acest moment se constată apariţia de gingivoragii, fără nici un alt fel de tulburări hemoragice, cu toate că timpul de sîngerare (5 min) şi de coagulare (8 min) erau cvasinormale, iar studiul coagulării arăta o hipercoagulare, toleranţa la heparină o hipercoagulare marcată, un timp de protrombină de 15^s (14—15^s), şi un indice de protrombină de 100% şi o consumpţie de protrombină $> 45''/>45''$.

Reinternată, după trei luni de la operaţie, bolnava prezintă o agravare a stării generale, cu o pierdere ponderală de 8 kg, precum şi o glicemie pe nemîncate de 1,70 g⁰/₀₀, o glicozurie de 4,3 g⁰/₀₀ şi o probă de hiperglicemie provocată pe cale orală de tip diabetic: înainte 1,70 g⁰/₀₀; după 30 min: 2,35 g⁰/₀₀; după 60 min: 2,45 g⁰/₀₀; după 90 min: 3,10 g⁰/₀₀ şi după 120 min: 2,50 g⁰/₀₀, iar din punct de vedere hematologic: eritrocite 5 200 000/mm³, trombocite 1 392 000/mm³, 14 200 de leucocite/mm³ şi o coagulogramă normală.

După trei ani de la operaţie, glicemia pe nemîncate atinge 2,50 g⁰/₀₀, iar glicozuria 30 g⁰/₀₀, bolnava fiind obligată să facă în anumite perioade insulinoterapie pînă la 80 u/24 de ore. Cu toate că gingivoragiile au persistat tot acest timp, se fac bolnavei mai multe extracţii dentare fără nici un accident hemoragic.

Bolnava se reinternează în ultimul timp în Institutul de medicină internă, după aproximativ patru ani de la splenectomie, pentru tulburări generale (pierdere ponderală, astenie), hepatomegalie importantă, tulburări dispeptice şi gingivită cu gingivoragii accentuate.

Cu acest prilej şi cu un regim restrictiv, hipoglucidic, se găseşte după cîteva zile de la internare o glicemie pe nemîncate de 1,66 g⁰/₀₀, cu o uşoară glicozurie şi o probă de hiperglicemie provocată pe cale orală cu curba următoare: înainte—1,37 g⁰/₀₀; după 30 min—1,84 g⁰/₀₀; după 60 min: 2,21 g⁰/₀₀; după 90 min: 3,25 g⁰/₀₀ şi după 120 min: 2,04 g⁰/₀₀.

Din punct de vedere hematologic, bolnava prezintă cu acest prilej cifrele maxime de 3 200 000 de trombocite/mm³, 25 000 de leucocite/mm³ şi 4 400 000 de eritrocite/mm³, iar mielograma arată 125 000 de cariocite/mm³, din care 15 000 de eritroblaşti, 58 de megacariocite/mm³, şi un număr de trombocite sensibil egal cu cel din sîngele periferic. Timpul de sîngerare (2^{min} 30^s), timpul de coagulare (4^{min} 30^s) sînt

normele, iar semnul stazei negativ. Studiul coagulării arată o curbă de coagulare normală, o toleranţă la heparină, un timp de protrombină normal 15^s (14—15^s), o consumpţie de protrombină $> 35^s / > 45^s$ şi o proaccelerină 26^s (26—27^s) normale. De asemenea, complexul protrombină + proaccelerină, protrombina singură, timpul de protrombină (13/13 s) şi fibrinogenul (2,48 g$^0/_{00}$) sînt normale. Pe de altă parte, trombocitele aveau o activitate tromboplastică crescută (şi nu diminuată) şi nu prezentau deficite ale nici unui factor tromboplastic.

După instituirea unui regim glucidic restrictiv, cu 240 g de glucide/24 de ore, starea generală a bolnavei se îmbunătăţeşte progresiv, iar după administrare locală de antibiotice, gingivita şi gingivoragiile se ameliorează treptat pînă la dispariţie, hemoragiile gingivale fiind în legătură nu cu factori generali de discrazie sanguină în raport cu trombocitemia, ci cu tulburări locale accentuate de alveolo-gingivită diabetică, cum au arătat şi radiografiile dentare.

Concomitent cu ameliorarea stării generale, se începe şi administrarea de Milleran (4 mg/24 de ore), obţinîndu-se progresiv reducerea de volum a ficatului, precum şi scăderea numărului de trombocite pînă la 1 600 000/mm^3, a leucocitelor pînă la 10 600 şi a eritrocitelor pînă la 3 600 000/mm^3.

Bolnava părăseşte de astă dată institutul cu o ameliorare netă a stării generale, cu ficat în limite normale, cu dispariţia gingivoragiilor şi a glicozuriei şi cu o glicemie pe nemîncate de 1,26 g $^0/_{00}$, dar cu rezerva ca la o eventuală nouă internare, dat fiind persistenţa unei cifre încă ridicate de trombocite în sîngele periferic, de a-i administra fosfor radioactiv care, la altă bolnavă cu mieloză megacariocitară trombocitemică (primitivă însă, nu secundară după splenectomie), a cărei observaţie a fost publicată de noi, ne-a dat rezultate bune, persistente vreme îndelungată.

Bolnava, revenită la control în iunie 1965, prezintă o stare generală bună, cu ficat în limite normale, cu gingivita şi gingivoragiile dispărute, cu o glicemie de 1,17 g $^0/_{00}$ şi glicozurie absentă, iar hematologic cu 4 130 000 de eritrocite, 12 650 de leucocite şi 1 525 000 de trombocite/mm^3.

Este vorba, aşadar, de observaţia unei bolnave care a prezentat imediat după splenectomie, două serii de manifestări: pe de o parte, tulburări glicoregulatorii de tip diabetic şi, pe de altă parte, tulburări hematologice de mieloză megacariocitară trombocitemică cu reacţie leucozică şi eritrozică.

Apariţia, în anumite cazuri, după splenectomie de trombocitemie izolată sau asociată cu reacţie leucozică şi eritrozică este relativ bine cunoscută. Noi am publicat şi comentat mai multe observaţii de acest fel, am propus denumirea de mieloză megacariocitară trombocitemică şi am arătat că există forme hemoragice (cele mai frecvente), forme nehemoragice şi forme trombozante (mai rare). Ulterior, am arătat şi rezultatele obţinute prin administrarea de fosfor radioactiv.

Faptul că în cazurile de splenomegalie cu hipersplenism, cu pancitopenie, dar şi cu nanism sau infantilism, am observat după splenectomie, pe lîngă dispariţia citopeniei şi apariţia dezvoltării corporale şi a caracterelor sexuale, ne-au făcut să admitem că acţiunea splinei se exercită prin intermediul hipofizei, factorul splenic inhibînd secreţia de somatotropină

şi dezvoltarea corporală, de gonadotropine şi dezvoltarea sexuală. De altfel, experimental, administrarea de extracte splenice la şoareci impuberi întîrzie apariţia estrului, iar splenectomia o grăbeşte.

Recent şi autorii italieni (Tronchetti, Marescotti şi Panicucci) au insistat asupra rolului pe care îl joacă splina asupra funcţiilor hipofizare, dat fiind existenţa de nanism sau infantilism la copii cu splenomegalie şi ameliorarea lor după splenectomie. Cardarelli a observat de asemenea aceste tulburări de evoluţie somatică şi genitală şi declanşarea creşterii şi maturării sexuale după splenectomie. Marescotti şi Fabrini au constatat că la splenomegalici eliminarea urinară de somatotropină este foarte scăzută, pentru ca după splenectomie să atingă valori normale sau să le depăşească.

Apariţia de tulburări glicoregulatorii şi de diabet zaharat după splenectomie este mult mai puţin cunoscută. Noi nu am observat acest fapt după numeroasele splenectomii practicate la bolnavii noştri cu splenomegalie şi hipersplenism. Este probabil că pentru apariţia diabetului, ca şi a trombocitemiei, de altfel, să existe, ca la bolnava noastră, factori predispozanţi, aşa cum este necesar şi în cazul apariţiei diabetului steroid după administrare de corticosteroizi.

De altfel, la bolnava noastră cu o glicemie pe nemîncate de 1,10 $g^0/_{00}$ înainte de splenectomie, cu manifestări clinice de hipertiroidism, dacă s-ar fi practicat teste de toleranţă la glucide, s-ar fi găsit, desigur, o stare prediabetică sau o stare de diabet chimic.

Cercetări experimentale au arătat rolul splinei în glicoreglare. Rathery a demonstrat că la cîini, după splenectomie, apare o creştere destul de pronunţată a glicemiei şi o curbă de hiperglicemie alimentară prelungită, iar Fiessinger a observat apariţia de hiperglicemie precoce la cîini după splenectomie. Escudero, care a reuşit să realizeze la cîini pancreatectomie totală, fără apariţie de hiperglicemie, prin operaţii progresive care să permită apariţia de procese substitutive, a observat că la aceste animale splenectomia determină apariţia unui diabet acut, demonstrînd astfel rolul pe care-l joacă splina în acest mecanism de supleanţă. S-a dedus deci că splina elaborează un factor hipogliceminat, care a fost apoi izolat de Ashby, Fisher, Best şi a cărui existenţă a fost confirmată experimental. Astfel, Fiessinger a demonstrat că la subiecţii normali se observă apariţia de hipoglicemie, cu maxima la 30 min de la injecţia intravenoasă de 2 ml de extract splenic purificat. Rathery a arătat că la diabetici după injectarea de extract splenic purificat, se obţine o scădere maximă a glicemiei la 90 min. Se admite că acest factor splenic hipoglicemiant este elaborat de ţesutul reticulohistiocitar splenic, dat fiind că blocajul său, la cîine, cu argint coloidal produce hiperglicemie, care începe la 30 min, atinge maximum la 120 min (creşterea putînd ajunge pînă la 65%) şi dispare după 180 min. Blocajul, prin injecţie de colargol, face să crească glicemia pînă la 70%, iar blocajul la iepure cu albastru tripan determină o hiperglicemie evidentă şi o accentuare a curbelor de hiperglicemie alimentară şi adrenalinică.

Cum se exercită această acţiune a splinei asupra metabolismului glucidic? Toate datele de observaţie clinică şi experimentală pledează pentru o acţiune indirectă prin intermediul hipofizei: splina şi extractele sple-

Scanned with OKEN Scanner

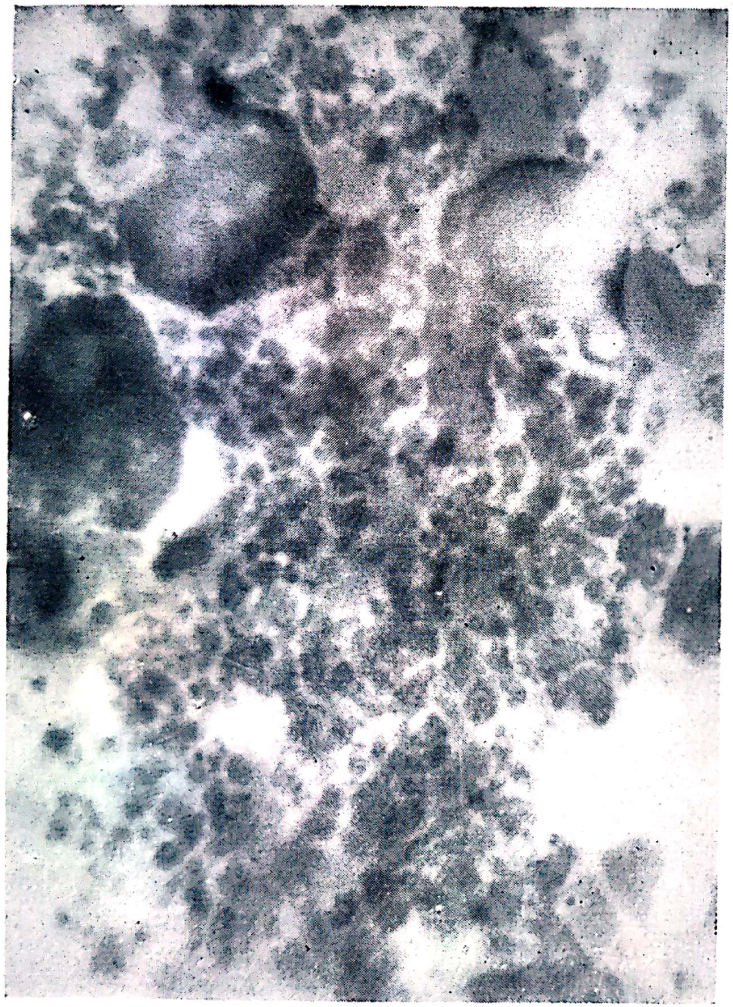


Fig. 1. — Sînge medular prin puncţie sternală. Aglomerare importantă de trombocite cu anizocitoză marcată. Anizocromie trombocitară.

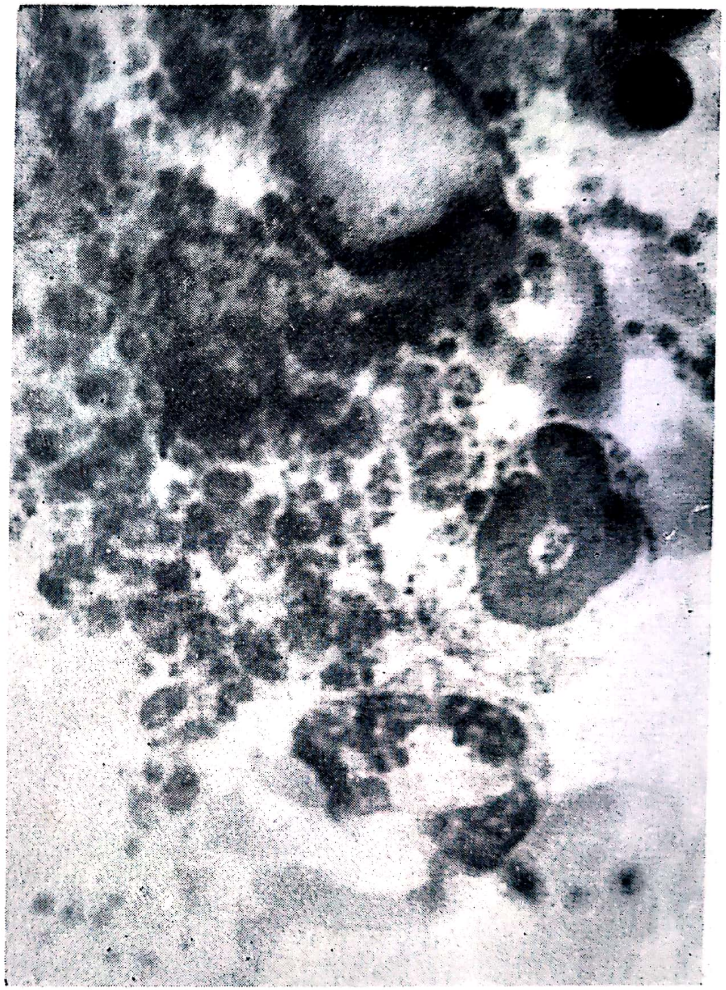


Fig. 2. — Sînge medular. Aglomerare importantă de trombocite, cu anizocitoză şi numeroase megatrombocite.

Scanned with OKEN Scanner

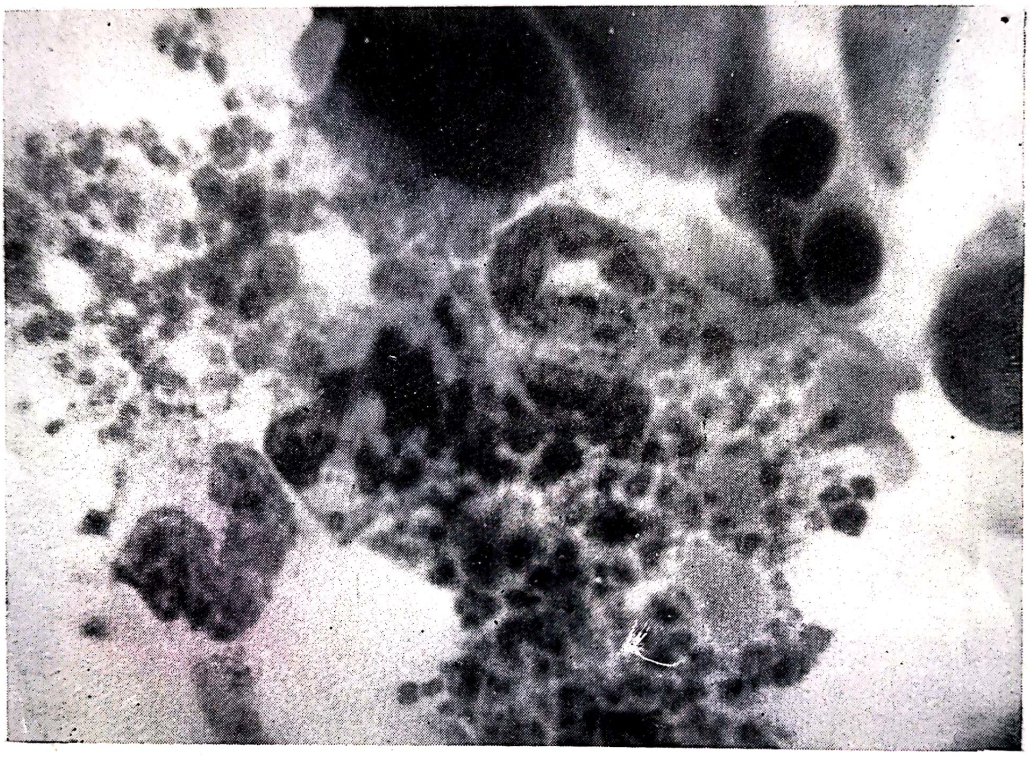


Fig. 3. — Sînge medular. Aglomerare de trombocite cu anizocitoză marcată şi anizocromie.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 4. — Sînge periferic. Aglomerare de trombocite, cu anizocitoză trombocitară marcată, cu frecvente megatrombocite.

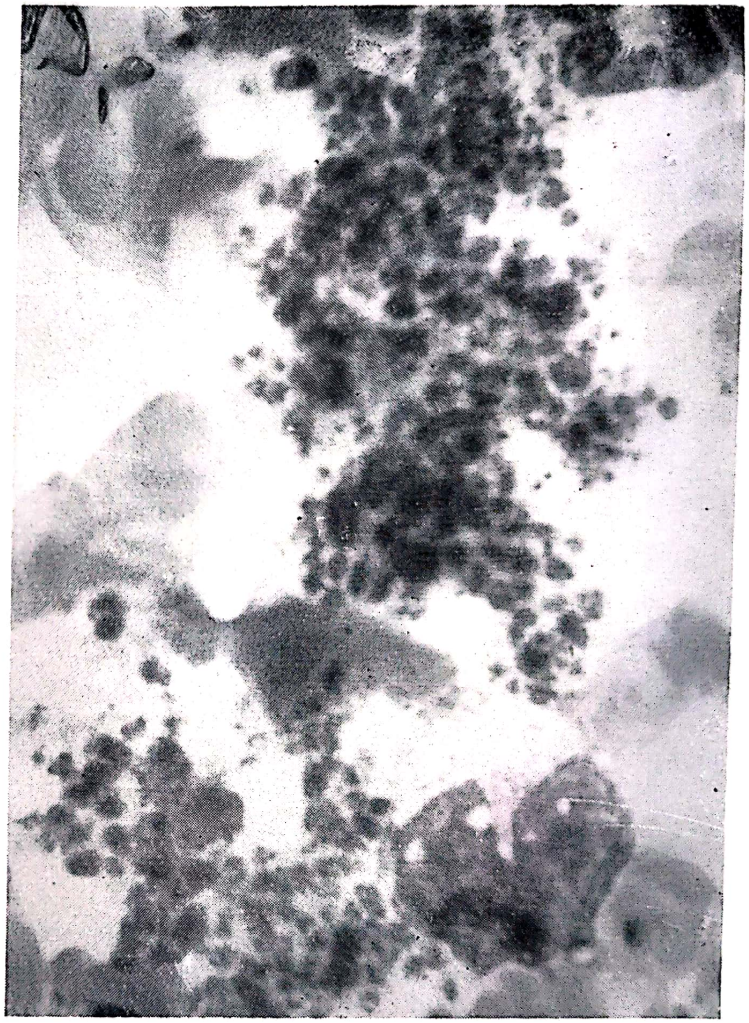


Fig. 5. — Sînge periferic. Aglomerare de trombocite cu anizocitoză şi anizocromie marcată.

Scanned with OKEN Scanner

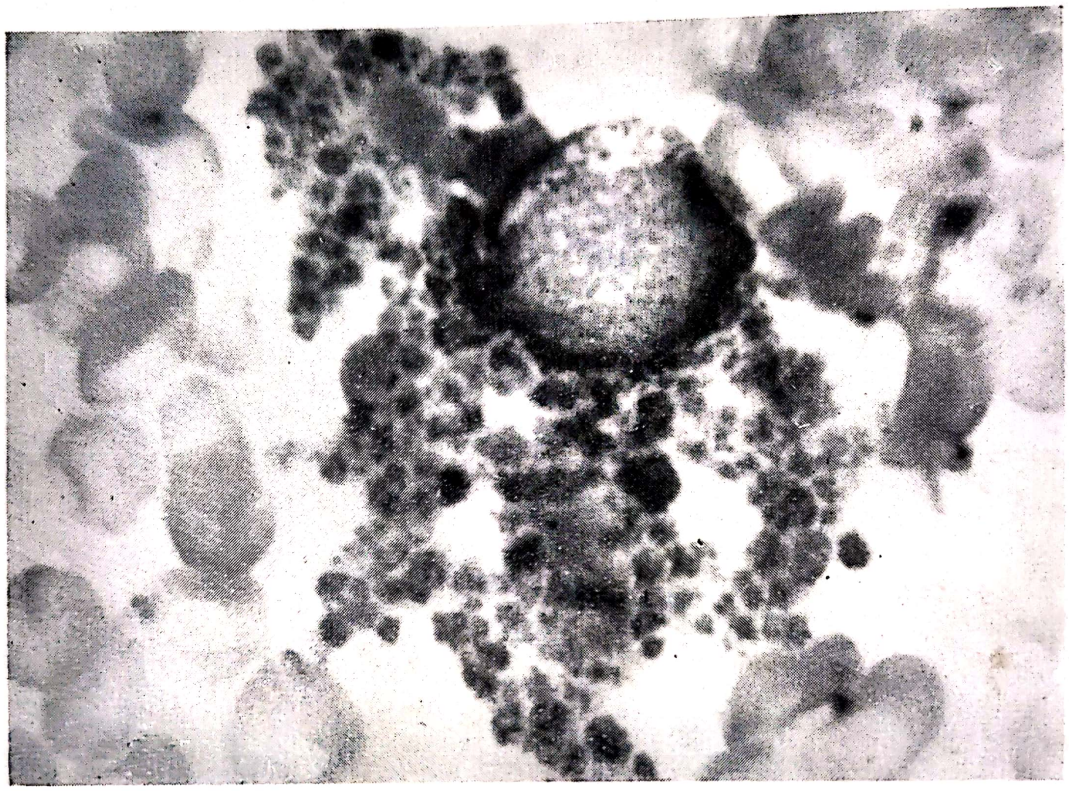


Fig. 6. — Sînge periferic. Mică aglomerare de trombocite cu anizocitoză marcată şi megatrombocite.

Scanned with OKEN Scanner

nice avînd o acţiune inhibitoare asupra funcţiilor hipofizare şi în special asupra dezvoltării corporale şi asupra dezvoltării sexuale.

Inhibiţia secreţiei hormonului somatotrop, de creştere, şi a dezvoltării corporale cu nanism la copii cu hipersplenism, inhibiţia la aceşti bolnavi a secreţiei de hormoni gonadotropi şi a dezvoltării sexuale cu infantilism, dispariţia lor după splenectomie, ca la bolnavii noştri şi la autorii citaţi, precum şi datele experimentale la animale, pledează în acest sens.

Pe de altă parte se admite actualmente că acţiunea diabetogenă a hipofizei, indiscutabilă din punct de vedere clinic şi experimental, se exercită prin intermediul hormonului de creştere sau al hormonului somatotrop. Recent, în 1964, R. Luft şi colab. au arătat că după 3 zile de administrare exclusivă a 30 mg zilnic de hormon somatotrop au obţinut la 11 subiecţi normali scăderea toleranţei la glucoză şi diabet. Chiar şi administrarea de 10—20 mg de hormon somatotrop la 5 bolnave cu hipofizectomie (pentru carcinom mamar) a produs creşterea glicemiei de la 0,70 $g^0/_{00}$ (în medie) la 1,24 $g^0/_{00}$ (în medie) şi apariţia de glicozurie (în medie 24 g/24 de ore). Aşadar, hormonul somatotrop singur poate produce hiperglicemie, glicozurie şi cetonurie, cu scăderea utilizării glucozei de către ţesuturi, cu creşterea glicemiei şi consecutiv a insulinemiei, datorite, după autori, creşterii în plasmă a acizilor graşi liberi. După J. Bornstein, D. Hyde şi K. J. Catt (1964), această acţiune diabetogenă a hormonului somatotrop ar fi datorată a două polipeptide specifice antagoniste ale insulinei cu rol diabetogen.

Observaţiile noastre au arătat că splenectomia la bolnavii cu splenomegalie şi hipersplenism, cu nanism sau infantilism determină reluarea dezvoltării corporale, eliberînd deci secreţia hormonului de creştere.

Este probabil că suprimarea bruscă prin splenectomie a manifestărilor de hipersplenism determină eliberarea funcţiilor hipofizare şi, în speţă, a secreţiei hormonului somatotrop diabetogen, iar la bolnavii cu un teren predispus (prin factori genotipici sau paratipici), ca la bolnava noastră, produce apariţia de tulburări glicoregulatorii sau de diabet zaharat, cu toate caracteristicile chimice şi clinice.

Institutul de medicină internă
Bucureşti

BIBLIOGRAFIE

1. Bornstein J., Hyde D. a. Catt K. J., *Pituitary polypeptide antagonist of insulin*, în Ciba Foundation Symposium, vol. 15. Aetiology of diabetes mellitus and its complications, Londra, Churchill, 1964.
2. Escudero, Rev. Sud. Americ. de Méd. et Chir., 1932, *1*, ian. 3.
3. Fiessinger N. şi colab., J. de physiol. et de pathol. générale, 1933, p. 380.
4. Fiessinger N. şi colab., C. R. Soc. Biol., 1933, *112*, 53.
5. Luft R., *The rôle of the pituitary in human diabetes*, în Ciba Foundation Symposium, vol. 15. Aetiology of diabetes mellitus and its complications, Londra, Churchill, 1964.
6. Petrescu M., Olaru C. et Zamfirescu E., Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp., Bucarest, 1945, oct.-déc.

7. PETRESCU M. şi OLARU C., St. cerc. hematol., 1954, *2*.
8. PETRESCU M., OLARU C. şi ROXIN T., Viaţa medicală, 1957, *9*.
9. PETRESCU M., Med. int., 1958, *2*, p. 161.
10. PETRESCU M., Med. int., 1959, *6*, p. 937.
11. RATHERY şi COLAB., C. R. Soc. Biol., 1933, *113*, 1 115.
12. RATHERY şi COLAB., Presse Méd., 1954, *47*.
13. RATHERY şi COLAB., C. R. Soc. Biol., 1933, *113*, 1 430.
14. STERKINE şi COLAB., J. exp. biol. i mediţini, 1934, *10*, 431.
15. TRONCHETTI F., MARESCOTTI V. et PANICUCCI F., *Le relentissement gonadique dans les maladies de la rate*, *Actualités endocrinologiques*, III-e série, Paris, Ed. Masson, 1962, p. 109.

Primit la 10 februarie 1966

Scanned with OKEN Scanner

CERCETĂRI DE HISTOCHIMIE PRIVIND ROLUL HIDRAȚILOR DE CARBON ÎN PATOGENIA INFLAMAȚIEI

DE

C VELICAN

616-002-036

S-a studiat pe materialul biopsic, necroptic și experimental : 1) Rolul hidraților de carbon în „leziunile histochimice" ale substanței fundamentale ce apar în cursul inflamațiilor, individualizîndu-se matrici : a) modificate ; b) de substituție ; c) nefuncționale.

2) Rolul hidraților de carbon în evoluția leziunilor inflamatoare, evidențiindu-se corelația dintre particularitățile histochimice ale matricei și dezvoltarea procesului de fibrilogeneză.

3) Rolul hidraților de carbon în producerea inflamației însăși, urmărindu-se modificările interstițiilor conjunctivo-vasculare apărute : a) ca urmare a creșterii cantitative a mucopolizaharidelor acide endogene ; b) ca urmare a instilării intratraheale de heparină și acid hialuronic.

Rezultatele sînt discutate în raport cu problema stadiului evolutiv lezional în care trebuie administrată terapia antiinflamatoare nespecifică.

Larga utilizare în medicina internă a terapiei specifice, și mai ales a terapiei nespecifice necesită ca experiența clinică să fie mereu întregită de o cunoaștere cît mai adîncă a mecanismelor patogenice.

Cînd inflamația apare ca un proces de adaptare adecvat, nu trebuie interceptată terapeutic; dimpotrivă, cînd se dezvoltă neadecvat, este necesar să fie inhibată prin intermediul medicației. Limita dintre aceste două tipuri de procese reacționale este greu de precizat. De aceea momentul, doza și durata tratamentelor cu substanțe din grupul glucocorticoizilor și acidului salicilic, cu derivați pirazolonici și chinolinici, cu săruri de aur, cu antihistaminice, cu radioterapie și electroterapie etc. constituie subiecte încontinu dezbătute în literatura de specialitate (11).

Utilizînd metode histochimice, precum și anumite modele experimentale inedite, am încercat să aducem unele contribuții care să permită o înțelegere mai adîncă a modificărilor care apar în cursul inflamației.

Prezenta lucrare cuprinde cîteva observații privind rolul hidraților de carbon în dezvoltarea și evoluția procesului inflamator *în general*. Constatările de ordin particular, efectuate în studiul sistematic al anumitor boli, vor constitui subiectul unor lucrări ulterioare.

ST. CERC. MED. INT., 1966, T. 7, NR. 4, P. 357–376

Scanned with OKEN Scanner

MATERIAL ŞI METODĂ

Materialul de studiu a fost alcătuit din biopsiile şi necropsiile examinate microscopic în cursul perioadei 1961—1965. Ele au fost sistematic investigate şi cu metode histochimice, pentru a face corelaţii între definiţia clasică a leziunii şi modificările cantitative şi calitative ale substratului glucidic. În mod special ne-au servit pentru studiu piesele recoltate de la cazuri cu aşazise „boli de colagen", cu reticuloze reactive, precum şi cu inflamaţii cronice aparent nespecifice ale plămînilor, miocardului, ficatului, pancreasului, mucoasei uterine, muşchilor striaţi şi dermului.

Piesele au fost fixate în Carnoy, formol neutru tamponat şi formol calciu Backer. Diagnosticul şi clasificarea leziunii (inflamaţie seroasă, exsudativă, exsudativ-fibrinoasă, fibrinoasă, fibrino-hemoragică, necrozantă, granulomatoasă etc.) s-a efectuat pe baza coloraţiilor cu hemalaun eozină, picrofucsină Van-Gieson şi tricrom Masson.

Pentru examenele histochimice ale hidraţilor de carbon am utilizat :

— coloraţia cu albastru de toluidină (Merk), soluţie apoasă 0,05 % pH 5, timp de 3 min, cu stabilizare în molibdat de amoniu înainte de montare ;

— coloraţia cu albastru de toluidină la pH-uri între 2,2 şi 5,0 în tampon fosfat disodic M/5 şi acid citric M/10, cu tratare prealabilă timp de 30 min în soluţia-tampon fără colorant şi montare în soluţia-tampon ;

— coloraţia cu albsatru Alcian (Erich Nickel), 1 % în acid acetic 3 %, timp de 120 min ;

— legarea fierului coloidal după metode Hale-Müller (26) ;

— reacţia PAS (22) ;

— metilare şi saponificare (10) ;

— acetilare şi saponificare (23) ;

— bazofilia şi metacromazia indirectă (25) ;

— extracţii cu ;

a) alfa-amilază (Carl Roth) 0,05 g în 5 ml de ser fiziologic, incubaţie 90 min la 37°C ;

b) hialuronidază bacteriană (Organon), 1 mg/1 ml de ser fiziologic, incubaţie 24 de ore la 37°C ;

c) hialuronidază testiculară (Nutritional Biochemical Corporation), 1 mg/1 ml de ser fiziologic, incubaţie 24 de ore la 37°C ;

d) betaglucuronidază (Schering) 15 mg/50 ml de tampon acetat 0,1 M, pH 4,5, incubaţie 24 de ore la 37°C ;

e) papainǎ (Difco), 2 g/100 ml tampon fosfat M/15, pH 6,5 incubaţie 6 ore la 37°C ;

f) neuraminidază (sialidază „Wellcome") 1 ml/4 ml de tampon acetat m/5, pH 5,2, incubaţie 24 de ore la 37°C ;

g) pepsină (British Drough House) 2 mg/1 ml HCl 0,02 N , pH 1,6, incubaţie 3 ore la 37°C ;

h) tripsină (British Drough House) 0,1 mg/1 ml de tampon fosfat 0,05 M, pH 8,9, incubaţie 3 ore la 37°C ;

i) ribonucleazǎ (Nutritional Biochemical Corporation) 1 mg/1 ml de apă distilată, incubaţie 1 oră la 37°C ;

j) colagenază (Nutritional Biochemical Corporation) soluţie 0,1 % în tampon fosfat M/10 pH 7,4 incubaţie 24 de ore la 37°C ;

S-au efectuat observaţii la lumină directă, polarizare, contrast de fază şi cimp întunecat.

Amănunte asupra metodelor experimentale utilizate vor fi prezentate în cuprinsul lucrării.

REZULTATE

I. Modificările substanţei fundamentale

Diseminarea agentului nociv, a toxinelor şi a fermenţilor săi de-a lungul interstiţiilor conjunctivovasculare modifică cantitativ şi calitativ componentele structurale cele mai labile ale acestor interstiţii : muco-

polizaharidele din substanța fundamentală. Alterarea parenchimurilor se repercutează, de asemenea, asupra aceleiași substanțe fundamentale, prin intermediul metabolismului celular modificat. Astfel, apar „leziunile histochimice" din primul stadiu evolutiv al acestui proces complex, exteriorizînd o dereglare mai mult sau mai puțin gravă a raporturilor vase-celule și celule-vase.

În condiții fiziologice, substanța fundamentală are un punct izoelectric între 2 și 3, indicînd predominanța funcțiilor acide. Aceste funcții sînt purtate de către grupele carboxil și sulfat ale mucopolizaharidelor și, în mai mică măsură, de către grupele carboxil ale acidului sialic. Deși mucopolizaharidele nu reprezintă decît 0,5—2% din totalul substanțelor constitutive ale matricelor, ele asigură marea lor plasticitate și o stare de permanentă instabilitate, necesară asigurării trecerii anaboliților și cataboliților. Se presupune că plasticitatea, dublată de instabilitate, sînt datorate unei organizări structurale plurifazice, avînd doi poli extremi: o fază foarte permeabilă, bogată în apă și săracă în coloid și o fază greu permeabilă, săracă în apă și bogată în coloid. Prima este realizată prin prezența de mucopolizaharide cu lanțuri moleculare scurte, permițînd formarea de ochiuri largi, pline cu apă; a doua este realizată prin prezența de mucopolizaharide cu lanțuri moleculare lungi, puternic intricate, formînd o rețea cu ochiuri strînse, în care rămîne foarte puțin lichid (fig. 1, I). Aceste două tipuri extreme cuprind între ele numeroase faze intermediare, ce se găsesc în echilibru labil, permițînd înlocuirea rapidă a unei configurații cu alta. Starea fizico-chimică și biologică a substanței fundamentale reflectă astfel predominanța temporară a unei anumite configurații a fazelor coloidale.

Datorită abundenței funcțiilor acide ale mucopolizaharidelor, substanța fundamentală controlează, prin intermediul forțelor electropolare, trecerea mataboliților bazici. Ea acționează ca o rășină organică schimbătoare de cationi. Se presupune că reținerea cationilor fiziologici (Na^+, K^+, Ca^{++}, Mg^{++}) se face conform legii distribuției enunțate de Gibbs-Donnan și că există pentru fiecare organ și țesut o particularitate a acestei rețineri, dependentă de particularitatea funcțională a substanței fundamentale. Se poate astfel explica de ce matricea cartilajului, extrem de bogată în mucopolizaharide (peste 5%), acumulează un număr mult mai mare de cationi în comparație cu matricea țesutului conjunctiv lax (sub 1%). Anumite amine biologice, ca histamina și triptamina, sînt de asemenea atrase de coloizii electronegativi ai substanței fundamentale.

Ipoteza organizării plurifazice a interstițiilor conjunctive normale (8), prezentată în rîndurile de mai sus, a fost folosită de noi pentru a încerca să dăm o interpretare funcțională observațiilor histochimice efectuate pe material patologic. Aceste observații histochimice, corelate cu nomenclatura anatomopatologică cunoscută, ne-au permis să individualizăm trei tipuri de matrice (termen utilizat ca echivalent al substanței fundamentale): modificată, de substituție și nefuncțională.

Matricea modificată (fig. 1, II) corespunde inflamației seroase a vechilor patologiști, rezultînd din imbibarea substanței fundamentale cu un transudat. Apare sub aspectul unei exoseroze, ce duce la formarea edemului caracteristic fazei inițiale a oricărei reacții inflamatoare. Din punct de vedere fizico-chimic și histochimic, se constată un gel mai puțin

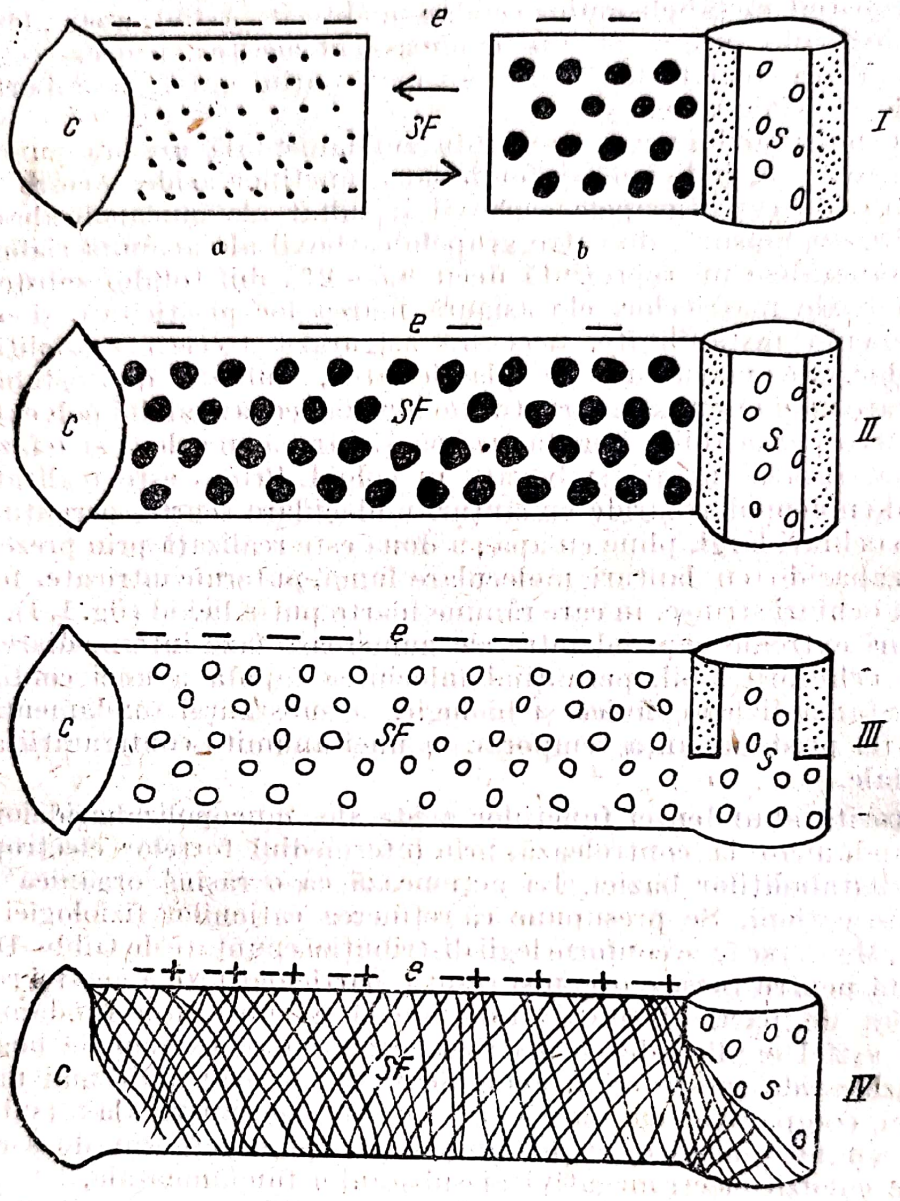


Fig. 1. — Schema organizării morfofuncţionale a substanţei fundamentale normale (I) şi a celor trei tipuri de matrice evidenţiate în inflamaţii cu ajutorul metodelor histochimice :

II. Modificată.
III. De substituţie.
IV. Nefuncţională.

Legendă :

a) Substanţă fundamentală bogată în coloid şi săracă în apă.
b) Substanţă fundamentală bogată în apă şi săracă în coloid
S = capilar sanguin
C = celulă,
e = sarcini electrice negative de suprafaţă.

vîscos, mai bogat în apă, iar sarcinile electrice negative de suprafață mai puțin concentrate. Aceste modificări se însoțesc de o creștere a permeabilității și de o scădere a selectivității. Ele sînt rapid compensate printr-o depolimerizare a mucopolizaharidelor din fazele mai dense ale substanței fundamentale, completată ulterior cu o sinteză accentuată. În aceste condiții, procesul evoluează spre *restitutio ad integrum*. Dacă însă circulația venoasă și limfatică sînt deficitare, acumularea interstițială a lichidului extravazat nu mai poate fi compensată prin neoformări de geluri hidrofile. Matricea modificată constituie, în aceste condiții, un factor de dezechilibru între sînge și celule și împiedică refacerea homeostaziei interstițiilor. Metabolismul parenchimurilor este progresiv alterat, iar leziunea evoluează fie spre necroză, fie spre dezvoltarea unui țesut de granulație. Singura particularitate histochimică a matricei modificate, este absența aproape totală a colorațiilor pentru evidențierea hidraților de carbon. Acest rezultat se explică prin dizolvarea lor în marea cantitate de lichid extravazat. Numai bazofilia după esterificare sulfurică apare uneori slab pozitivă.

Matricea de substituție (fig. 1, III) a fost de asemenea identificată de noi pe baza observațiilor histochimice și corespunde, în parte, cu inflamația exsudativă a vechilor patologiști. Este consecința depolimerizării mucopolizaharidelor substanței fundamentale, necompensată de o sinteză masivă și rapidă locală. Depolimerizarea rezultă fie ca urmare a acțiunii hialuronidazelor streptococice sau a enzimelor de tip hialuronidazic eliberate de celule (3) ; (13), fie ca urmare a acțiunii unor substanțe care degradează acidul hialuronic printr-un proces de autoreglare neadecvat, dependent de capacitatea de oxidoreducere a țesutului respectiv. S-a constatat, de exemplu, că proteinele purtătoare de grupări SH ar fi capabile de astfel de acțiuni (27).

După hidroliza mucopolizaharidelor acide, circulația în dublu sens între vase și celule este profund alterată, amenințînd supraviețuirea parenchimurilor. Această dezorganizare a substanței fundamentale este compensată prin formarea unei matrice de „substituție". Ea rezultă dintr-o concentrație adecvată a glicoproteinelor serice extravazate, creînd o stare nouă de gelificare și o selectivitate a permeabilității interstițiale care permite metabolismul celulelor. Este vorba de formarea unui coacervat complex, avînd la suprafață numeroase sarcini negative libere, reprezentate de radicalii carboxilici ai acidului sialic. Matricea de substituție este astfel capabilă să asigure trecerea cationilor și să opună o anumită rezistență anionilor. Poate fi deci asemănată cu o rășină schimbătoare de cationi, ca toate substanțele fundamentale din organism. Această capacitate de distribuire a electroliților și a moleculelor polare, bazată pe o permeabilitate selectivă datorată sarcinilor imobile, permite o anumită continuitate în metabolismul specific al parenchimurilor. După cîteva zile, matricea de substituție este hidrolizată, fagocitată și înlocuită de o substanță fundamentală normală, bogată în mucopolizaharide acide, sintetizate de celulele locale.

Din punct de vedere histochimic, aspectul particular este colorabilitatea cu albastru Alcian și dispariția ei după incubații cu sialidază, confirmînd acidul sialic ca substrat reactiv. Reacția PAS este de asemenea pozitivă, blocată prin acetilare și deblocată de saponificare. Incubațiile

cu pepsină şi tripsină reduc intensitatea sa, demonstrînd că fracţiile glucidice PAS pozitive sînt legate de proteine. Materialul reactiv este reprezentat, probabil, de hexoze, fucoză şi acid sialic, aparţinînd fracţiei glucidice a glicoproteinelor serice extravazate şi în primul rînd a seromucoidului.

Importanţa formării matricei de substituţie, care asigură timp de mai multe zile supravieţuirea celulelor, este uneori dublată prin dispariţia membranelor bazale capilare şi pericelulare. Complexele glucido-lipido-protidice care alcătuiesc textura semipermeabilă a acestor membrane sînt dezorganizate de procesul inflamator. În aceste condiţii ele nu mai pot alcătui o barieră semipermeabilă şi selectivă la circulaţia interstiţială a substanţelor şi a elementelor figurate ale sîngelui. Acest rol îi revine tot matricei de substituţie, care trebuie să suplinească şi funcţiile membranelor bazale dispărute. În acelaşi timp, permiţînd neoformarea capilară, mobilizarea celulelor endoteliale şi diapedeza leucocitelor, ea asigură condiţiile dezvoltării ţesutului de granulaţie.

Matricea nefuncţională (fig. 1, IV) corespunde exsudatului fibrinos, fibrinohemoragic, fibrinopurulent etc. al vechilor patologişti. Apare ca urmare a unei extravazări masive interstiţiale a glicoproteinelor şi a proteinelor plasmatice. Permeabilitatea totală şi selectivă este profund modificată de invazia acestor componente plasmatice, care se acumulează în gelurile preexistente, neutralizînd, prin numeroasele grupări amino, sarcinile negative libere ale substanţei fundamentale. Rezultatul este atît o blocare a spaţiilor permeabile dintre ochiurile reţelei coloidale, cît şi dispariţia forţelor electropolare. Produşii metabolismului celular alterat vin ulterior să se adauge acestei matrice patologice. Apar astfel condiţiile favorabile constituirii de complexe macromoleculare neadecvate homeostaziei interstiţiilor, precum şi apariţiei unei stări de hipoxie prelungită, ducînd la necroze celulare. Coloraţiile de rutină evidenţiază prezenţa de reţele de fibrină, de hematii şi de leucocite. O mare parte a elementelor de infiltraţie pot suferi de asemenea procese de dezintegrare.

Tehnicile de histochimie se caracterizează printr-o mare varietate a reacţiilor. Deşi există o cantitate importantă de acid sialic de origine sanguină, provenit din sinteze locale sau adus de celulele de infiltraţie (1); (4), evidenţierea acestui hidrat de carbon este mai puţin constantă decît în matricea de substituţie. Explicăm aceste rezultate prin blocarea grupelor carboxil de către grupele amino ale proteinelor şi apariţia probabilă de legături care rezistă digestiilor cu sialidază. Reacţia PAS este pozitivă, dar frecvent intensitatea sa nu mai diminuează după acţiunea fermenţilor proteolitici. De asemenea, blocajul prin acetilare este incomplet, indicînd participarea grupărilor aldehidice potenţiale ale proteinelor în apariţia acestei reacţii. Metacromazia după esterificare artificială este mai puţin intensă în comparaţie cu matricea de substituţie, deoarece numeroase grupări hidroxil nu mai pot fi esterificate din cauza legăturilor intramoleculare şi intermoleculare. Tot în comparaţie cu matricea de substituţie, am constatat o reactivitate mai netă a tehnicilor pentru evidenţierea proteinelor totale şi a acizilor aminaţi (tirozină, triptofan, cistină, cisteină). Dacă matricea nefuncţională nu este hidrolizată şi fagocitată, rămîne ca un „corp străin", favorizînd evoluţia cronică a inflamaţiei şi asocierea proceselor imunologice, mai ales de tipul fibrinoi-

dului și hialinului. Ea poate, de asemenea, să constituie baza dezvoltării unei scleroze anarhice și retractile.

Am întîlnit pe materialul studiat cele trei tipuri de matrice, dezvoltîndu-se fie izolat, fie succesiv, fie simultan. Tehnicile de histochimie permit să se individualizeze particularitățile topochimice și să se interpreteze consecințele funcționale, legate de fiziopatologia clinică și de terapeutică.

II. Evoluția leziunilor

Evoluția focarului inflamator pare a fi influențată de:
— natura și intensitatea agresiunii;
— particularitățile morfofuncționale și metabolice ale țesutului lezat;
— importanța participării sistemului nervos și a glandelor endocrine;
— importanța participării sistemului reticulohistiocitar și mai ales a elementelor „imunologic competente".

Limitată numai la rolul patogenic al hidraților de carbon, evoluția focarului inflamator este influențată de:
— cantitatea, calitatea și raportul mucopolizaharidelor și glicoproteinelor ce participă la acest proces;
— proporția relativă și absolută a celorlalte elemente constitutive ale focarului lezional;
— modul lor de organizare în complexe macromoleculare.

Procesul de vindecare este caracterizat prin înlocuirea matricei modificate, de substituție sau nefuncțională, printr-o substanță fundamentală sintetizată de celulele locale. Ar exista un echilibru labil între mucopolizaharidele substanței fundamentale și ritmul secretor al celulelor conjunctive. Acest ritm pare intensificat ori de cîte ori mucopolizaharidele sînt degradate.

Printre agenții stimulatori, cercetările noastre au atras atenția în primul rînd asupra histaminei. Ea incită elaborarea mucopolizaharidelor acide în fibroblaste, elemente reticulohistocitare și macrofage (21); (32). Aceste observații pe material uman au fost verificate prin lucrări experimentale ale căror rezultate vor fi prezentate în paginile următoare. Histamina este crescută în focarele inflamatorii independent de prezența sau absența mastocitelor (20). Mai trebuie menționat că, în afara aspectelor sugerînd o accentuare a procesului de sinteză a mucopolizaharidelor în focarul lezional, există în inflamații și o stimulare generală a elaborării acestor substanțe. Acest proces a fost denumit *Unspezifische Mesenchymreaktion* (14) și este exteriorizat printr-o creștere a încorporării de sulf radioactiv (S^{35}) în majoritatea organelor și țesuturilor.

Din punct de vedere al histochimiei hidraților de carbon, în evoluția unei inflamații apar fazele succesive ale dezvoltării embrionare a țesutului conjunctiv, modificate cantitativ de existența bolii respective.

În consecință, metodele histochimice pun în evidență la începutul evoluției unui țesut de granulație, acumulări de acid hialuronic, care domină în prima matrice neoformată. Celulele care sintetizează acest hidrat de carbon prezintă în citoplasme un material slab bazofil, care devine metacromatic după esterificare sulfurică și colorație cu albastru de toluidină. El

este digerat de betaglucuronidază, indicînd astfel că reprezintă un precursor carboxilat, nesulfatat şi neacetilat al mucopolizaharidelor, avînd acidul glucuronic ca unitate terminală (probabil un tri- sau tetrazaharid). Completăm observaţiile noastre histochimice cu date care au stabilit că în culturile de ţesuturi de fibroblaşti, 10^7 celule sintetizează în 24 de ore 100—200 µm de hialuronat şi 5—16 µm de hidroxiprolină (7). Cantitatea de mucopolizaharid depăşeşte deci de aproximativ 15 ori pe cea de colagen. Tot în culturi de ţesuturi s-a constatat că există linii celulare care pierd capacitatea de a elabora colagen, continuînd în schimb să sintetizeze mucopolizaharide (12).

Acumularea şi organizarea în geluri hidrofile a acidului hialuronic reprezintă prima reacţie de adaptare de tip adecvat din cursul evoluţiei focarului inflamator. Apare astfel o matrice foarte permeabilă şi fără tendinţă la fibrilogeneză fucsinofilă, dotată şi cu o mare plasticitate. Ea permite revenirea cea mai rapidă spre *restitutio ad integrum*, cînd acţiunea agentului nociv a încetat. Dacă agresiunea continuă, conţinutul histochimic al matricei ţesutului de granulaţie se schimbă. Cantitatea de acid hialuronic diminuează progresiv şi încep să predomine condroitinsulfaţii, substanţele heparinice şi glicoproteinele. Acest al doilea mecanism de adaptare favorizează fibrilogeneza colagenă, deci şi dezvoltarea fibrozei. Proliferarea fibroblastică este foarte intensă cînd există matricea de tip embrionar bogată în acid hialuronic şi diminuează pe măsură ce se acumulează condroitin-sulfaţii. Participarea mucopolizaharidelor la fibrilogeneza dezvoltată în ţesutul de granulaţie poate fi mai clar evidenţiată mai ales prin studii la lumină polarizată. Se constată apariţia în fibre a unui material cu orientare ordonată, inclus în structura fucsinofilă. Acest material este uneori îndepărtat prin digestia cu hialuronidază, care face să dispară şi birefringenţa fibrei. Observaţia că acelaşi fibroblast poate să sintetizeze simultan mucopolizaharide şi colagen a sugerat ipoteza că moleculele glucidice posedă o configuraţie sterică particulară. Ea s-ar caracteriza printr-o orientare paralelă cu axul longitudinal al fibrei, avînd grupele polare electronegative îndreptate spre funcţiile bazice ale proteinelor fibrilare. Această dispoziţie ar fi adecvată acţiunii de ciment, de stabilizare şi de rezistenţă la forţele de tracţiune (36). Se presupune că în special condroitin-sulfaţii ar acţiona ca machete, asemănătoare, pînă la un anumit punct, cu cele produse de acidul ribonucleic în sinteza proteinelor. Ar exista, probabil, un „cod" extracelular de informaţie pentru organizarea structurală a fibrilelor ţesutului de granulaţie şi el ar fi bazat în special pe această organizare spaţială ordonată a funcţiilor acide ale mucopolizaharidelor (24).

Observaţiile noastre ne permit să susţinem că fibrilogeneza este mai rapidă şi mai pronunţată ori de cîte ori în matrice domină condroitinsulfaţii rezistenţi digestiei cu hialuronidază testiculară, dar sensibili la anumite forme de adaptare ale heparinazelor. Ar fi vorba în special de betaheparină sau condroitinsulfatul-B (denumit şi dermatan-sulfat). În derm, în valvulele cardiace, în pereţii vaselor, acumularea sa se însoţeşte de o fibrilogeneză colagenă intensă. De altfel şi *in vitro* acest mucopolizaharid determină o precipitare masivă şi brutală a colagenului în soluţie (16). Pare a exista deci o corelaţie între calitatea mucopolizaharidelor şi particularităţile evolutive ale ţesutului de granulaţie. După cum vor

demonstra rezultatele cercetărilor noastre experimentale, prezentate în paginile următoare, heparina determină o proliferare a elementelor reticulohistocitare, însoțită de o neoformare de fibre argintofile. Acidul hialuronic, în anumite concentrații, incită în mod particular neoformarea capilară. Din observațiile altor autori rezultă că glicogenul produce dezvoltarea unui țesut de granulație dezordonat, în timp ce după administrarea de celuloză se constată apariția de formațiuni nodulare (28).

Se poate astfel presupune că glucidele în concentrație crescută determină: a) o proliferare difuză a celulelor reticulohistocitare, prin acțiune nespecifică, macromoleculară; b) o proliferare orientată către o evoluție particulară, prin acțiuni specifice influențate de natura legăturilor intra- și intermoleculare, de configurația sterică a moleculelor, de capacitatea de gelificare, de abundența sarcinilor electronegative ionizate etc. Anumiți hidrați de carbon par astfel necesari nu numai pentru dinamica țesutului de granulație, ci și pentru particularitățile lui evolutive.

Pe baza observațiilor efectuate pe materialul biopsic și necropsic utilizat pentru acest studiu, credem că la om hidrații de carbon intervin în fibrilogeneza consecutivă inflamațiilor cronice prin trei mecanisme mai importante:

a) asigurînd procesul de neoformare fibrilară, similar celui de tip embrionar. Această neoformare necesită apariția unui țesut de granulație avînd o matrice cu predominanța condroitinsulfaților;

b) determinînd precipitarea colagenului globular la nivelul centrilor macromoleculari patologici. Acești centrii sînt constituiți din glicoproteine serice extravazate, fibrinogen degradat și matrice glucidoprotidică locală alterată. Prin acest mecanism evolutiv se ajunge la apariția formei dezorganizate a fibrozei cicatriceale, cu caracter anarhic, retractil, mutilant, apărînd în focare izolate sau confluente;

c) creînd punți de legătură a colagenului cu complexele glucidoprotidice din structuri fibrilare preexistente. Este formarea organizată a fibrozei, care se dezvoltă mai ales sub aspectul îngroșării fibrelor reticulinice și a membranelor bazale.

Fiecare organ avînd o matrice adecvată particularităților sale metabolice și funcționale, fibrilogeneza patologică va fi influențată de aceste particularități. În organele bogate în fibre reticulinice și membrane bazale (ficat, splină, rinichi, plămîni, glande endocrine etc.), evoluția unei inflamații cronice spre fibroză se face de cele mai multe ori fără acumulări de mucopolizaharide acide detectabile histochimic. Există însă cantități crescute de glicoproteine, bogate în acizi sialici. În valvulele cordului, endocard, intima arterelor și venelor, țesutul subcutanat etc., evoluția inflamației cronice spre fibroză se însoțește de mari acumulări de mucopolizaharide acide. Aspectul microscopic final al procesului cicatriceal nu permite să se deducă particularitățile histochimice ale substanței fundamentale în care apar fibre de colagen. În sprijinul acestei cunoașteri pot veni însă explorările biopsice efectuate în stadiile premergătoare dezvoltării fibrozei. Pentru clinician este important de știut că, în toate inflamațiile cronice evoluînd spre fibroză, momentul decesiv din punct de vedere terapeutic îl reprezintă trecerea leziunilor de la stadiul reversibil la cel ireversibil. Această frontieră este depășită în momentul în care hidrații de carbon au constituit legături intra- și intermoleculare în interi-

Scanned with OKEN Scanner

orul fibrelor. Ele creează un mare grad de stabilitate, care se reflectă prin rezistența acelor fibre atît la digestii enzimatice, cît și la acțiunea factorilor antisclerogeni. Lupta împotriva stabilizării fibrilare efectuată de glucide reprezintă o importantă problemă de rezolvat în viitor. Se știe pînă acum că în structurile fucsinofile aceste legături sînt de tip 1-0-glucozidic și 4-6-ester (35). S-a mai constatat că numai lanțurile polipeptidice depărtate de aceste legături pot fi hidrolizate de colagenază, pe cînd cele apropiate rezistă digestiei enzimatice. Aceste observații aduc un nou argument în sprijinul dovedirii rolului stabilizator al fracțiilor hidrocarbonate incluse în structura fibrilară.

Despre participarea glucidelor în histogeneza fibrinoidului și hialinului s-au prezentat anumite date într-un articol recent apărut în aceeași revistă (29). Ele completează observațiile de mai sus cu aspecte evolutive legate în mare parte de probleme de imunopatologie.

III. Acțiunea inflamatoare a hidraților de carbon

Prezența unor cantități crescute de hidrați de carbon în interstițiile conjunctivovasculare patologice ridică și problema acțiunii inflamatoare directe a acestor substanțe.

Răspunsul la această problemă încercăm să-l dăm numai pe baza unor rezultate experimentale, întrucît observațiile statice efectuate pe material biopsic și necropsic nu sînt suficient de concludente. Prin investigații experimentale am urmărit : *a)* să determinăm o acumulare nefiziologică de mucopolizaharide endogene și să observăm, în timp, cum reacționează interstițiile conjunctivo-vasculare la aceste acumulări ; *b)* să introducem în organe normale mucopolizaharide exogene și să observăm, de asemenea, cum reacționează în timp interstițiile conjunctivovasculare ale organului respectiv. Pe baza experienței acumulate din lucrări anterioare (18) ; (21), am determinat o creștere a mucopolizaharidelor endogene ca urmare a măririi valorilor locale ale histaminei ; în ceea ce privește acțiunea mucopolizaharidelor exogene, ea a fost urmărită după instilații intratraheale de heparină și de acid hialuronic.

1) *Reacțiile țesutului conjunctiv la acumulările locale de mucopolizaharide acide, determinate de creșterea valorilor histaminei.*

Creșterea cantității de histamină din plămîni a fost obținută prin următoarele metode : a) inhalații cu fum de tutun ; b) inhalații cu particule de bioxid de siliciu ; c) instilații intratraheale de histamină ; d) excitația electrică a vagului cervical. Toate aceste metode determină o mărire de 3—4 ori față de normal a valorilor histaminei intrapulmonare. Amănunte asupra tehnicilor au fost prezentate în alte lucrări (18) ; (21).

Anumite loturi de cobai supuse la inhalații și instilații au fost injectate intraperitoneal, cu 30 min înainte de stimularea sintezei de histamină, cu 0,001 g de antihistaminic („Phénergan" Specia). Cercetări anterioare efectuate de noi au demonstrat că repetarea zilnică a acestor injecții menține la valori subnormale cantitatea de histamină intrapulmonară (20) ; (21). Cobaii au fost sacrificați după 1, 2, 3, 4, 7, 15, 30, 60 și 90 de zile de experiment.

Tabelul nr. 1

TEHNICI UTILIZATE	ZILE					
	0	1	2	3	4	5
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Inhalații cu fum de tutun	1,2	14	15	18	19	19
Inhalații cu bioxid de siliciu pur	0,5	4	6	10	12	14
Instilații cu histamină	2	3	9	7	10	12
Excitația pneumogastricului	1	2	6	8	8	9
Inhalații cu fum de tutun precedate de injecții cu fenergan. .	1	5	3	3	5	3
Instilații cu histamină precedate de injecții cu fenergan	0,5	1	2	0,5	0,5	2

Creșterea progresivă a numărului de macrofage pulmonare încărcate cu mucopolizaharide acide. Această creștere apare sub acțiunea tuturor factorilor care determină o mărire a valorilor histaminei. După injectarea de antihistaminice. încărcarea cu mucopolizaharide nu mai poate fi evidențiată (observații pe pneumograme de cobai. Procentele reprezintă media a 500 de celule pentru fiecare lot exprimental).

Tabelul nr. 1 prezintă variațiile numerice ale macrofagelor pulmonare încărcate cu mucopolizaharide acide. Se constată o creștere progresivă a numărului de celule care acumulează mucopolizaharide acide. Această creștere nu mai apare după administrarea antihistaminicului.

Mucopolizaharidele acide sintetizate sub acțiunea histaminei rezistă la incubația cu hialuronidază bacteriană și testiculară, dar într-o fază incipientă a sintezei lor sînt degradate de betaglucuronidază. Esterificarea sulfurică mărește intensitatea reacției metacromatice. Aceste acumulări intracelulare nu par a fi însoțite de modificări cantitative și calitative importante ale substanței fundamentale din pereții alveolari. După o lună de experiment, acumularea progresivă intracitoplasmatică a mucopolizaharidelor acide transformă o parte a macrofagelor, histiocitelor și fibroblastelor pulmonare în celule cu aspect de mastocit. În a doua lună de experiment domină eliminarea interstițială a mucopolizaharidelor, proces neîntîlnit după administrarea de antihistaminice. Materialul metacromatic care se acumulează în interstiții este parțial sensibil la hialuronidază testiculară. Această creștere a cantității de mucopolizaharide interstițiale este urmată de dezvoltarea unei pneumonii reticulare hipertrofice, de neoformare de capilare și de fibre reticulinice, precum și de creșterea unor substanțe birefringente care sînt substrat pentru colagenază (19). Tabelele nr. 2 și 3 sintetizează variațiile procentuale ale macrofagelor încărcate cu mucopolizaharide acide și particularitățile histochimice ale acestor substanțe, evidențiate în celule și în interstiții.

2) *Reacțiile țesutului conjunctiv la acumulările locale de mucopolizaharide acide, determinate de instilații cu heparină și cu acid hialuronic.*

Observații asupra h e p a r i n e i.

Am utilizat heparina „Richter". Durata instilației intratraheale a fost de 15—30 min pentru fiecare cobai. Primul lot a primit în cei 0,5 ml de soluție instilată 625 u. i., al doilea 1 250 u. i., al treilea 2 500 u. i. Cobaii au fost sacrificați la 1, 2, 3, 4, 7, 15, 30, 60, 90 și 180 de zile de experiment.

Tabelul nr. 2

PNEUMOGRAME	ZILE									
	0	1	2	3	4	7	15	30	60	90
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Celule cu incluzii diverse	98	99	97	95	91	83	74	55	52	41
Celule acumulînd mucopolizaharide acide	0	0	0	3	1	12	21	24	21	32
Celule avînd aspect de mastocit	2	1	3	2	1	5	5	9	10	4
Celule eliminînd mucopolizaharide acide	0	0	0	0	0	0	0	12	17	23

Dinamica aspectului celular, corelată cu metabolismul mucopolizaharidelor acide. Se constată : creşterea numărului de macrofage acumulînd mucopolizaharide acide. Începînd din prima săptămînă de la instilaţia intratraheală cu histamină : apariţia de elemente ce elimină aceste substanţe în interstiţii la sfîrşitul primei luni de experiment (observaţii pe pneumograme de cobai. Procentele reprezintă media a 500 de celule pentru fiecare lot experimental).

Heparina pătrunsă în plămîni este rapid coloidopexiată de macrofage. Acumularea intracelulară apare cu atît mai rapidă, cu cît soluţia este mai puţin concentrată. Aspectele microscopice ale acestui proces au fost prezentate în alte lucrări (30) ; (31) ; (32) (34). Pe pneumogramele de cobai normali, celulele metacromatice apar cu o frecvenţă de 0,5—2%. La 24 de ore de la instilaţie, proporţia lor creşte la aproximativ 50%, iar la 48 de ore la 82%. După 4 zile de la instilaţie, aproximativ 20% dintre elementele de pe pneumograme prezintă un aspect de mastocit tisular. După 7 zile, o mare cantitate de heparină este eliminată din celule şi se acumulează în interstiţii. Această acumulare determină apariţia de focare exsudative şi hemoragice, sub aspectul unor matrice nefuncţionale. Heparina interstiţială nu mai apare metacromatică, reacţia histochimică dominantă fiind PAS pozitivitatea glicoproteinelor serice extravazate. Ulterior, plămînul este sediul dezvoltării unei punemonii reticulare hipertrofice şi al unor noi reţele reticulinice. După trei luni de experiment, matricea nefuncţională este progresiv fagocitată şi eliminată, iar după 5 luni de la instilaţie plămînii îşi reiau aspectul normal. Tabelele nr. 4 şi 5 sintetizează variaţiile procentuale ale macrofagelor pulmonare încărcate cu heparină şi variaţiile calitative histochimice ale mucopolizaharidului instilat.

Observaţii asupra acidului hialuronic.

Loturile experimentale au fost instilate cu 0,5 ml de soluţie de acid hialuronic (Reanal), în concentraţie de 0,1, 0,5 şi 2%. La cobaii instilaţi cu soluţia 0,1% am constatat o transformare histocitară moderată a elementelor limforeticulare din plămîni. După administrarea soluţiei de 0,5%, la 24 şi 48 de ore apare o proliferare netă a aceloraşi celule, precum şi o neoformare a capilarelor alveolare, fără dezvoltarea unui ţesut de granulaţie. După o săptămînă, aceste modificări nu mai sînt decelabile. Soluţia 2% permite să se evidenţieze, în primele trei zile de la instilaţie,

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 3

TEHNICI HISTOCHIMICE		ZILE									
		0	1	2	3	4	7	15	30	60	90
Albastru de toluidină 0,05 %, pH 5,0	C	−	−	±	±	±	+	++	++	+	+
	I	−	−	−	−	−	−	±	++	++	++
Albastru de toluidină 0,05 %, pH 3,6	C	−	−	−	±	±	+	++	++	+	+
	I	−	−	−	−	−	−	±	+	++	+
Albastru de toluidină 0,05 %, pH 2,2	C	−	−	−	−	−	−	−	±	+	+
	I	−	−	−	−	−	−	−	−	±	±
Metilare şi saponificare + albastru de toluidină	C	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	I	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
Esterificare sulfurică + albastru de toluidină	C	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	I	+	+	+	+	++	++	++	++	++	+
Hialuronidază bacteriană + albastru de toluidină	C	−	±	±	±	+	++	++	++	+	+
	I	−	−	−	−	−	±	±	+	++	+
Hialuronidază testiculară + albastru de toluidină	C	−	−	±	±	±	+	++	++	+	+
	I	−	−	−	−	−	±	+	++	++	+
Beta-glucuronidază + albastru de toluidină	C	−	−	−	−	−	+	+	++	+	+
	I	−	−	−	−	−	−	±	+	++	++
Ribonuclează + albastru de toluidină	C	−	−	±	±	±	+	++	++	+	+
	I	−	−	−	−	−	−	±	+	++	++
Papaină + albastru de toluidină	C	−	−	±	±	±	+	++	+	+	+
	I	−	−	−	−	−	−	−	±	+	++
Pepsină + albastru de toluidină	C	−	−	+	+	+	+	++	+	+	+
	I	−	−	−	−	−	−	−	±	+	+
Tripsină + albastru de toluidină	C	−	−	+	+	+	+	++	++	+	+
	I	−	−	−	−	−	−	±	+	++	++

Analiza histochimică, semicantitativă şi calitativă, a modificărilor mucopolizaharidelor acide intrapulmonare sub acţiunea creşterii progresive a cantităţii de histamină.

C = material cromotrop cu localizare intracelulară;
± reacţie slab pozitivă;
\+ reacţie pozitivă;
++ reacţie intens pozitivă.
I = material cromotrop cu localizare interstiţială;
− reacţie negativă;

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 4

PNEUMOGRAME	ZILE									
	0	1	2	3	4	7	15	30	60	90
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Celule cu incluzii diverse	98	48	12	8	10	15	49	73	93	97
Celule acumulînd mucopolizaharide acide	0	50	82	61	53	10	0	0	0	0
Celule avînd aspect de mastocite	2	2	6	18	20	12	11	8	3	2
Celule eliminînd mucopolizaharide acide	0	0	0	13	17	63	40	19	4	1

Dinamica aspectului celular, corelată cu metabolismul mucopolizaharidelor acide. Se constată: creşterea considerabilă a numărului de macrofage pulmonare încărcate cu material cromotrop în primele zile după instilaţia intratraheală a heparinei; predominanţa procesului de eliminare interstiţială a mucopolizaharidului în a doua săptămînă de experiment (observaţii pe pneumograme de cobai. Procentele reprezintă media a 500 de celule pentru fiecare lot experimental).

Tabelul nr. 5

TEHNICI HISTOCHIMICE		ZILE									
		0	1	2	3	4	7	15	30	60	90
Albastru de toluidină 0,05%, pH 5,0	C	−	++	++	++	+	+	+	+	−	−
	I	−	+	±	−	−	++	++	++	+	+
Albastru de toluidină 0,05%, pH 3,6	C	−	++	++	++	+	+	+	+	−	−
	I	−	+	±	−	−	++	++	++	+	+
Albastru de toluidină 0,05%., pH 2,2	C	−	++	++	++	+	+	+	+	−	−
	I	−	+	±	−	−	++	++	++	+	±
Metilare şi saponificare + albastru de toluidină	C	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	I	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
Esterificare sulfurică + albastru de toluidină	C	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	I	+	+	+	+	+	++	++	++	++	+
Hialuronidază bacteriană + albastru de toluidină	C	−	++	++	++	+	+	+	+	−	−
	I	−	+	±	−	−	++	++	++	+	+
Hialuronidază testiculară + albastru de toluidină	C	−	++	++	++	+	+	+	+	−	−
	I	−	+	±	−	−	++	++	++	+	±

Tabelul nr. 5 (continuare)

TEHNICI HISTOCHIMICE		ZILE									
		0	1	2	3	4	7	15	30	60	90
Beta-glucuronidază + albastru de toluidină	C	−	++	++	++	+	+	+	+	−	−
	I	−	+	±	−	−	++	++	++	+	+
Ribonuclează + albastru de toluidină	C	−	++	++	++	+	+	+	+	−	−
	I	−	+	±	−	−	−	++	++	++	±
Papaină + albastru de toluidină	C	−	++	++	++	+	+	+	+	−	−
	I	−	+	±	−	−	++	++	++	+	±
Pepsină + albastru de toluidină	C	−	++	++	++	+	+	+	+	−	−
	I	−	+	±	−	−	+	+	+	+	±
Tripsină + albastru de toluidină	C	−	++	++	++	+	+	+	+	−	−
	I	−	+	±	−	−	++	++	+	+	±

Analiza histochimică, semicantitativă și calitativă a modificărilor mucopolizaharidelor acide intrapulmonare după instilația intratraheală cu heparină.

C = material cromotrop cu localizare intracelulară; *I* = material cromotrop cu localizare interstițială:
± reacție slab pozitivă; − = reacție negativă;
\+ reacție pozitivă; ++ reacție intens pozitivă;

Tabelul nr. 6

PNEUMOGRAME	ZILE									
	0	1	2	3	4	7	15	30	60	90
Celule cu incluzii diverse	(%) 98	(%) 42	(%) 16	(%) 18	(%) 35	(%) 58	(%) 79	(%) 93	(%) 97	(%) 96
Celule acumulînd mucopolizaharide acide	0	56	71	63	28	0	0	0	0	0
Celule avînd aspect de mastocite	2	2	3	5	6	6	5	4	3	1
Celule eliminînd mucopolizaharide acide	0	0	10	14	31	36	18	3	0	3

Dinamica aspectului celular, corelată cu metabolismul mucopolizaharidelor acide. Se constată: creșterea considerabilă a numărului de macrofage pulmonare încărcate cu material cromotrop în primele zile de la instilația soluției 2% de acid hialuronic; predominanța elementelor care elimină acidul hialuronic în interstiții, în a doua săptămînă de experiment (observații pe pneumograme de cobai. Procentele reprezintă media a 500 de celule pentru fiecare lot experimental).

Tabelul nr. 7

TEHNICI HISTOCHIMICE		ZILE									
		0	1	2	3	4	7	15	30	60	90
Albastru de toluidină 0,05%, pH 5,0	C	−	±	±	±	±	−	−	−	−	−
	I	−	±	±	−	−	±	±	±	−	−
Albastru de toluidină 0,05%, pH 3,6	C	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	I	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
Albastru de toluidină 0,05%, pH 2,2	C	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	I	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
Metilare şi saponificare + albastru de toluidină	C	−	+	+	+	+	−	−	−	−	−
	I	−	+	+	−	−	+	+	−	−	−
Esterificarea sulfurică + albastru de toluidină	C	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	I	+	+	+	+	+	++	++	+	+	+
Hialuronidază bacteriană + albastru de toluidină	C	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	I	−	−	−	−	−	±	±	−	−	−
Hialuronidază testiculară + albastru de toluidină	C	−	−	−	−	−	±	−	−	−	−
	I	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
Beta-glucuronidază + albastru de toluidină	C	−	−	±	±	−	−	−	−	−	−
	I	−	−	−	−	−	−	±	±	−	−
Ribonuclează + albastru de toluidină	C	−	±	±	±	±	−	−	−	−	−
	I	−	±	±	−	−	±	±	±	−	−
Papaină + albastru de toluidină	C	−	+	+	+	+	−	−	−	−	−
	I	−	±	±	−	−	−	−	−	−	−
Pepsină + albastru de toluidină	C	−	±	±	±	±	−	−	−	−	−
	I	−	±	±	−	−	−	−	−	−	−
Tripsină + albastru de toluidină	C	−	+	+	+	+	−	−	−	−	−
	I	−	±	±	−	−	±	±	±	−	−

Analiza histochimică, semicantitativă şi calitativă, a modificărilor mucopolizaharidelor acide intrapulmonare, după instilaţia intratraheală a soluţiei 2% de acid hialuronic.

C = material cromotrop cu localizare intracelulară; ± reacţie slab pozitivă;
I = material cromotrop cu localizare interstiţială; + reacţie pozitivă;
− reacţie negativă; ++ reacţie intens pozitivă.

acumularea unei substanţe slab metacromatice în anumite celule din jurul conductelor aeriene. În cursul săptămînii a doua, mucopolizaharidul este eliminat în interstiţii, determinînd apariţia de mici focare exudative. O dată cu formarea lor, acidul hialuronic exogen nu mai poate fi evidenţiat histochimic şi apar intens PAS-pozitive glicoproteinele serice extravazate. La sfîrşitul primei luni de experiment, pereţii alveolari care au venit în contact cu soluţia 2% de acid hialuronic prezintă aspecte de pneumonie reticulară hipertrofică, cu neoformare de fibre reticulinice şi de capilare sanguine. În luna a doua a experimentului, plămînul îşi reia aspectul normal. Tabelele nr. 6 şi 7 sintetizează variaţiile procentuale ale macrofagelor pulmonare încărcate cu acid hialuronic şi modificările calitative histochimice ale mucopolizaharidului instilat.

Astfel, atît cu heparină, cît şi cu acid hialuronic, am determinat leziuni de tipul inflamaţiei nespecifice reversibile. Intensitatea şi aspectul evolutiv pot fi corelate, în parte, cu concentraţiile locale ale mucopolizaharidului. Aceste observaţii experimentale pot pleda pentru acţiuni inflamatoare directe ale concentraţiilor nefiziologice de mucopolizaharide acide. În lumina acestor observaţii s-ar putea explica şi acumulările importante de mastocite în teritorii cu aspect de inflamaţie cronică „fiziologică", cum ar fi mucoasa tubului digestiv şi mucoasa uterină. Eliminînd încontinu, prin procesul de degranulare, anumite cantităţi de substanţe de tip heparinic, aceste celule ar putea întreţine o stare inflamatoare adecvată proceselor fiziologice locale. Trebuie însă menţionat că din procesul de degranulare mastocitară rezultă şi histamină şi poate şi serotonină, trebuind luate în consideraţie mecanisme mult mai complexe.

DISCUŢII

Sintetizînd cercetările prezentate, privind rolul hidraţilor de carbon în patogenia inflamaţiei, rezultă că aceste substanţe:

— împiedică diseminarea agentului nociv, creînd geluri hidrofile cu permeabilitate selectivă;

— asigură metabolismul adecvat al parenchimurilor prin matricea de substituţie;

— creează condiţiile necesare evoluţiei spre *restitutio ad integrum*;

— formează matricea adecvată dezvoltării ţesutului de granulaţie, fibrilogenezei şi cicatrizării;

— declanşează şi întreţin o reacţie inflamatoare atunci cînd ating concentraţii nefiziologice pentru organul respectiv;

— participă la formarea de complexe macromoleculare patologice, cu importante implicaţii imunologice.

Toate aceste rezultate ridică numeroase probleme de discutat. Fiind vorba de o revistă de medicină internă, vom limita discuţiile numai la anumite aspecte legate de terapeutică.

Experimental, tratamentul cu glucocorticoizi produce o diminuare generală a capacităţii funcţionale a ţesutului conjunctiv. Scade numărul mastocitelor şi al fibroblastelor, se reduce intensitatea metacromaziei matricelor, este inhibată sinteza acidului hialuronic, condroitinsulfaţilor şi a substanţelor de tip heparinic. Această inhibiţie are un caracter general,

Scanned with OKEN Scanner

putînd fi constatată în focarele inflamatorii, cît şi în ţesuturile şi organele normale. Ea se exercită la nivelul fibroblastelor, condroblastelor, osteoblastelor, celulelor ovariene, celulele mucosecretante din tubul digestiv etc. Studiul enzimelor necesare metabolismului glucidic a relevat reducerea activităţii frucozo-6-fosfatazei, a transaminazei şi a fermenţilor care participă la formarea sistemului fosfoadenozinfosfosulfat (PAPS). Se crede că această acţiune inhibantă a glucocorticoizilor asupra sintezei mucopolizaharidelor este legată în primul rînd de existenţa unui hidroxil la carbonul 17 (6). Ea se exercită în tot cursul evoluţiei ontogenetice, spre deosebire de acţiunea de inhibare a sintezei colagenului, care se reduce progresiv o dată cu înaintarea în vîrstă, iar în focare inflamatorii o dată cu maturarea ţesutului de granulaţie. Aceste date sumare sînt menite să atragă atenţia că tratamente prelungite diminuează aparent intensitatea unei inflamaţii, dar în acelaşi timp alterează metabolismul normal al cartilajelor, oaselor, mucinelor, substanţelor fundamentale etc., respectiv al tuturor structurilor care necesită o cantitate adecvată de mucopolizaharide acide. În lumina rezultatelor observaţiilor noastre, tratamentul cu glucocorticoizi pare util în faza matricei modificate, deci în perioada cea mai incipientă a procesului inflamator, cînd este necesară diminuarea permeabilităţii capilare şi a procesului de depolimerizare a mucopolizaharidelor; el este de asemenea indicat cînd există o sinteză exagerată a acestor substanţe întreţinînd prin concentraţia lor nefiziologică o stare inflamatoare nespecifică, care întîrzie cicatrizarea. Dimpotrivă, rezultatele vor fi incerte în perioada existenţei matricei de substituţie sau nefuncţionale şi direct negative cînd este necesară o sinteză adecvată de mucopolizaharide pentru dezvoltarea şi evoluţia normală a ţesutului de granulaţie.

Acidul salicilic reduce de asemenea sinteza de mucopolizaharide, mai ales ca urmare a dereglării procesului de aminare pe baza folosirii glutaminei (37). Acţiunea sa pare a se exercita însă numai la nivelul focarului inflamator, avînd contraindicaţii mai limitate decît glucocorticoizii.

Butazolidina acţionează asupra ţesutului conjunctiv prin efecte de tip hialuronidazic, eliminînd mucopolizaharidele din matrice. Urmează o stimulare a proliferării celulare şi o potenţare a fibrilogenezei cu grăbirea evoluţiei spre cicatrizare (17). Se obţin deci efecte opuse glucocorticoizilor. Utilizarea ei nu pare indicată cînd există matrice modificată sau de substituţie, ci numai în cazul existenţei matricelor nefuncţionale, spre a se stimula dezvoltarea ţesutului de granulaţie.

Antihistaminicile apar din rezultatele observaţiilor noastre experimentale ca medicaţie care diminuează sinteza mucopolizaharidelor prin intermediul blocării acumulărilor de histamină.

În privinţa acţiunii razelor X, s-a constatat că dozele antiinflamatoare au o acţiune de depolimerizare a mucopolizaharidelor. Cel mai rapid degradat este acidul hialuronic, căruia i se rup legăturile glucozidice intramoleculare. În general însă, toate substanţele care conţin acizi uronici au o sensibilitate deosebită la depolimerizare prin iradiaţii (5); (27).

În lumina rezultatelor cercetărilor noastre este poate necesar să se acorde în viitor o atenţie mai mare problemei utilizării mucopolizaharidelor înseşi în terapia antiinflamatoare sau de declanşare a procesului inflamator. Anumite observaţii pledează, în plus, pentru capacitatea hepa-

Scanned with OKEN Scanner

rinei de a inactiva grupele reactive a anumitor enzime, toxine, virusuri, de a stimula apariția pseudopodelor prin depolarizarea membranelor celulare, favorizînd astfel mobilitatea elementelor sanguine extravazate. Se mai susține că ar împiedica tendința la coagulare citoplasmatică ce apare în cursul proceselor inflamatorii cu caracter necrozant. Ar fi vorba de o rupere a legăturilor dintre heparină și proteinele citoplasmatice, mucopolizaharidul eliberat inhibînd activitatea enzimelor care determină coagularea (2); (5).

Acidul hialuronic, în anumite concentrații mai ridicate, stimulează procesul de reparare tisulară și reactivitatea mezenchimală în general (9).

Desigur că este încă greu de separat acțiunile fiziologice de efectele terapeutice și alterările patologice, dar problema merită să fie cercetată cu atenție și răbdare, întrucît se pot deschide orizonturi noi de terapeutică patogenică.

Institutul de medicină internă
București

BIBLIOGRAFIE

1. Bazin S. et Delaunay A., Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1963, **8**, p. 592.
2. Bell L. G. E. a. Leon K. W. Nature, 1962, **195**, p. 400.
3. Bollet A. J., Bonner W. M. a. Nance J. L., J. Biol. Chem., 1963, **238**, p. 3522.
4. Bouanchaud D., Bazin S. et Delaunay A., Rev. Fr. et. Clin. Biol., 1964, **9**, p. 868.
5. Brinkman R., J. Belge Radiol., 1960, **43**, p. 282.
6. Castor W. C., Prince R. K. a. Dorstewitz E., Lab. Inv., 1962, **11**, p. 203.
7. Castor W. C. a. Prince R. K. Biochim. Biophys. Acta, 1964, **83**, p. 165.
8. Catchpole H. R. Joseph N. R. a. Negel M. B., Exp. Ann. Biochim. Méd., 1963, **24**, p. 181
9. Curri S. B. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1959, **35**, p. 1 762.
10. Fischer E. R. a. Lillie R. D., J. Histochem. Cytochem., 1954, **2**, p. 81.
11. Gersh I. a. Catchpole H. R., Perspect. Biol. Med., 1960, **3**, p. 282.
12. Green H. a. Namerman D., Nature, 1964, **201**, p. 710.
13. Grossfeld H., J. Nat. Can. Inst., 1961, **27**, p. 543.
14. Hauss W. H. u. Jünge-Hülsing G., Med. Welt, 1962, **45**, p. 2 371.
15. Heilburn U.V. *The Dynamics of Living Protoplasm*, New York, Academic Press. 1956.
16. Keech M. K., J. Biophys. Biochem. Cytol., 1961, **9**, p. 193.
17. Lindner J., Acta Histochem., 1959, **7**, p. 1.
18. Lupu Gh. N. și Velican C. *Pneumoconiozele neprofesionale*, București, Edit. Acad. R.P.R., 1955.
19. Lupu Gh. N. et Velican C., Presse Méd., 1957, **94**, p. 2184
20. Lupu Gh. N., Velican C. et Velican D., Ann. anat. Pathol., 1959, **4**, p. 80.
21. Lupu Gh. N., Velican C., Racoveanu C. și Gociu M., *Sclerozele pulmonare*, Edit. Acad. R.P.R., București, 1960.
22. McManus J.F.A., Amer. J. Pathol., 1948, **24**, p. 643.
23. McManus J.F.A. a. Cason J. E., J. Exp. Med., 1950, **91**, p. 651.
24. Meyer K., Exp. Ann. Biochim. Méd., 1963, **24**, p. 115.
25. Moore R. V. a. Schoenberg G.M.D., Stain Technol., 1957, **32**, p. 245.
26. Müller G., Acta Histochem., 1955, **7**, p. 1.
27. Pigman W., Bull. Soc. Chim. Biol., 1963, **45**, p. 185.
28. Tedeschi G. C., Biochim., Biol. Sper., 1962/63, t, **2**, p. 7.

Scanned with OKEN Scanner

MODIFICĂRILE LEUCOCITELOR ŞI ALE TIMPULUI DE LIZĂ AL EUGLOBULINELOR ÎN CURSUL DIALIZEI EXTRACORPORALE LA BOLNAVII CU INSUFICIENŢĂ RENALĂ ACUTĂ

DE

G. UZA, M. CUCUIANU, I. MANASIA şi I. CRÎSNIC

616.61–008.64–036.11–073.27–06:616.155.391

S-au urmărit leucocitele sanguine, fibrinogenul plasmatic şi timpul de liză a euglobulinelor la 21 de bolnavi cu anurie, cărora li s-au practicat în total 26 de dialize extracorporale prin rinichiul artificial tip Necker. La majoritatea bolnavilor cu insuficienţă renală acută există o reacţie mieloidă cu hiperleucocitoză şi creşterea procentului de elemente nesegmentate în sîngele periferic. Această reacţie se accentuează în cursul dializei extracorporale. La cazurile de insuficienţă renală acută se constată o creştere a fibrinogenemiei şi o prelungire a timpului de liză al euglobulinelor. În cursul dializei extracorporale se produce o activare netă a fibrinolizei, fără ca nivelul fibrinogenului plasmatic să fie influenţat. Se discută, pe baza datelor din literatură, mecanismele de producere şi implicaţiile clinice ale modificărilor umorale semnalate.

Bolnavii cu insuficienţă renală acută (I.R.A.), care necesită tratament prin dializa extracorporală cu rinichiul artificial, prezintă adeseori semne de şoc, compensat sau decompensat. Chiar excluzînd factorii infecţioşi sau traumatismele, suspendarea bruscă a funcţiei renale constituie, prin tulburările hidroelectrolitice consecutive, un factor stressant intens şi prelungit. În lucrări anterioare (13); (17), s-a atribuit acestei stări de stress produse de anurie un rol esenţial în determinarea creşterii unor proteine de fază acută, şi anume a seromucoizilor şi a fibrinogenului plasmatic. Aceste modificări umorale surveneau paralel cu alterări ale mucopolizaharidelor substanţei fundamentale ale ţesutului conjunctiv. Ele au putut fi reproduse experimental la iepuri prin nefrectomie executată în condiţii sterile, fiind însoţite în aceste condiţii şi de o hiperplazie accentuată a stratului glomerular al corticosuprarenalei. Aceste modificări umorale şi histochimice erau minime la animalele-martore lombotomizate.

Dializa extracorporală prin rinichiul artificial poate atenua starea de şoc, în măsura în care contribuie la reechilibrarea hidroelectrolitică

Scanned with OKEN Scanner

şi la îndepărtarea substanţelor toxice reţinute. Pe de altă parte, dializa extracorporală poate constitui prin ea însăşi un factor de stress, prin variaţiile tensionale produse, prin amestecul sîngelui bolnavului cu o mare cantitate de sînge conservat (aproximativ 1 kg), prin frecventele frisoane şi prin variaţiile bruşte ale electrolitemiei. Se mai menţionează şi o oarecare pierdere de hormoni prin dializă (7); (12).

În prezenta lucrare ne-am propus să investigăm efectele dializei extracorporale, prin rinichiul artificial tip Neçker, asupra a două componente ale reacţiei nespecifice de apărare, şi anume asupra leucocitelor circulante şi asupra activităţii fibrinolitice. Studiul fibrinolizei la bolnavii cu I.R.A. ni s-a părut cu atît mai justificat, cu cît la această categorie de pacienţi se semnalează pe plan clinic atît manifestări de tromboflebită, cît şi hemoragii.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost urmăriţi 21 de bolnavi, între 17 şi 58 de ani, cu I.R.A. de diverse etiologii : anurie după avort septic (11 bolnave), anurie postoperatorie (3 cazuri), sindrom de strivire (3 cazuri), arsură de gradul II (1 caz), hepatonefrită (2 cazuri), anurie medicamentoasă (1 caz) şi o anurie postrenală la un cancer uterin. Celor 21 de pacienţi li s-au făcut în total 26 de dialize. Pe lîngă investigaţiile uzuale (azotemia şi electrolitemia), s-au determinat leucocitoza şi tabloul sanguin, fibrinogenul plasmatic şi activitatea fibrinolitică. Întrucît bolnavii erau heparinizaţi, aprecierea activităţii fibrinolitice s-a făcut prin determinarea timpului de liză a euglobulinelor, metodă aplicabilă şi la sîngele heparinizat şi descrisă sub diferite variante în numeroase articole (4); (5); (21) şi monografii (14). În laboratorul nostru, sîngele, recoltat pe soluţie de oxalat 1,34 % în proporţie de 9 părţi sînge şi o parte oxalat, era imediat răcit la +4° şi centrifugat 10 min la 3 000 de turaţii pe min. La 1 ml plasmă se adaugă 16 volume apa distilată răcită la +4° C şi 0,3 ml de acid acetic 1 %, ajustîndu-se pH-ul la 5,3. După producerea unei floculări, se centrifuga amestecul timp de 10 min la 3 000 de turaţii pe min. După îndepărtarea supernatantului, euglobulinele erau precipitate şi redizolvate la 1 ml din amestecul de tampon de barbiturat pH 7,6 (1 parte) şi ser fiziologic (2 părţi). Cîte 0,3 ml din soluţia de euglobuline se coagulează cu 0,1 ml de trombină (10 unităţi NIH/ml), incubîndu-se pe baie de apă la 37° pînă la producerea lizei totale a cheagului de euglobuline. Nu s-a folosit sticlărie siliconată. Cu această metodă timpul normal de liză a euglobulinelor a variat între 240 şi 360 de min, fiind cu ceva mai lung decît cel semnalat de alţi autori (14), dar permiţînd o apreciere mai fidelă a tendinţei la încetinire a fibrinolizei. Fibrinogenul s-a dozat fotometric după conţinutul în tirozină cu reacţia Folin-Ciocîltău. Recoltările de sînge pentru examinările hematologice s-au efectuat înainte de dializă, în cursul dializei (la o oră, două, trei şi patru ore) şi la 20 de ore după dializă. Fibrinogenul şi timpul de liză a euglobulinelor au fost examinate după administrarea de heparină, înainte de dializă şi după trei ore de dializă la 10 dintre pacienţi.

REZULTATE

Modificările leucocitelor circulante. Dată fiind etiologia diversă a cazurilor studiate, leucocitoza a variat înainte de dializă între 3 650 şi 45 000. În cursul dializei s-a constatat însă, indiferent de etiologia anu-

riei, o creştere a leucocitelor la majoritatea cazurilor, în medie cu + 70%, ($p<0,02$). De altfel, urmărirea variaţiei leucocitelor la fiecare caz în parte este sugestivă, aşa cum reiese din figura nr. 1.

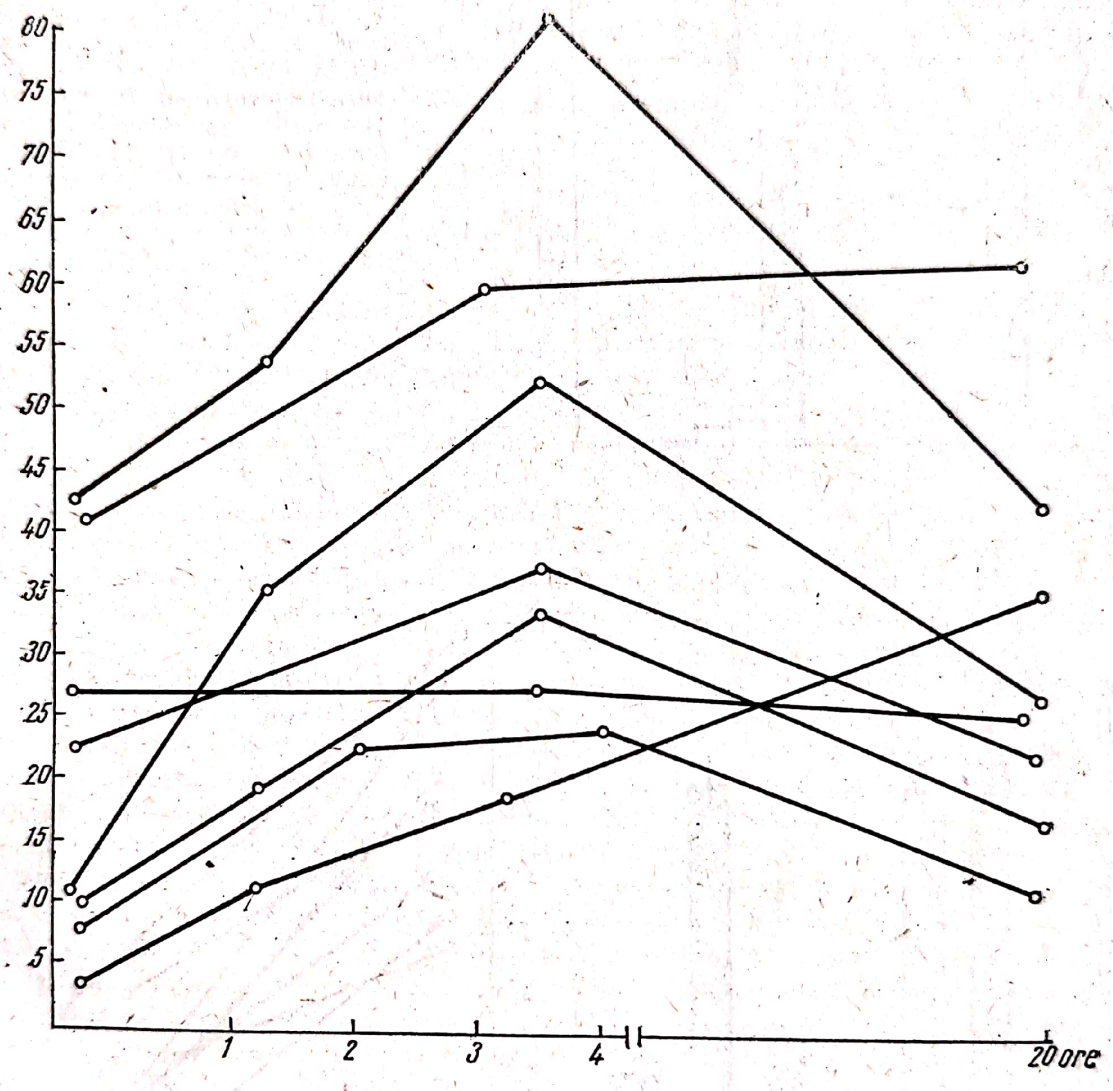


Fig. 1. — Variaţia leucocitelor în cursul hemodializei extracorporale prin inichiul artificial tip Necker (exemple ilustrative). Pe abscisă timpul de la debutul hemodializei (în ore); pe ordonată numărul leucocitelor (în mii).

Se constată şi o creştere netă a procentului granulocitelor nesegmentate ($p<0,01$). Este de asemenea semnificativă scăderea procentuală a limfocitelor ($p<0,001$) după trei ore de dializă (fig. 2).

Modificările fibrinogenului şi ale timpului de liză al euglobulinelor. Aşa cum rezultă din figura nr. 3 nivelul fibrinogenului şi timpul de liză al euglobulinelor au fost crescute la toţi bolnavii cu I.R.A. Dializa extracorporală produce însă, după aproximativ 3 ore, o scurtare semnificativă statistic ($p<0,001$) a timpului de liză a euglobulinelor, fără a influenţa însă în mod net nivelul fibrinogenului.

Scanned with OKEN Scanner

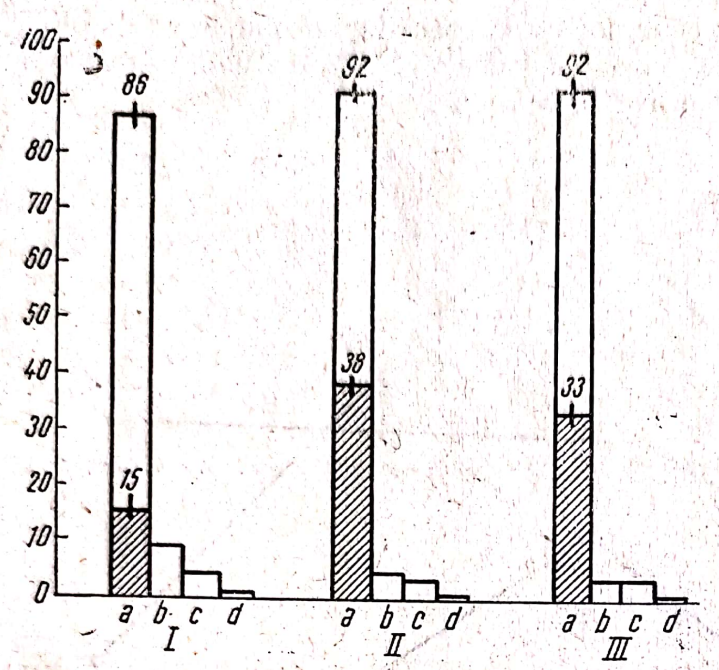


Fig. 2. — Variaţiile leucogramei în cursul hemodializei extracorporale la bolnavii cu insuficienţă renală acută.

I — înainte de dializă; II — după 3 ore de la dializă; III — după 20 de ore de la dializă; a) granulocite neutrofile b) limfocite, c) monocite, d) eozinofile. Pe ordonată procente. Partea haşurată reprezintă procentul granulocitelor nesegmentate.

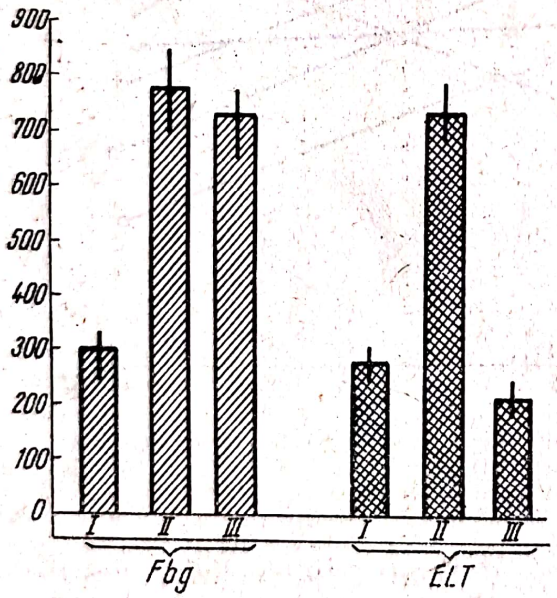


Fig. 3. — Fibrinogenul plasmatic (Fbg) (în mg %) şi timpul de liză al euglobulinelor (ELT) (în min); la normali (I), la bolnavi cu insuficienţă renală acută înainte de dializă (II) şi la aceiaşi bolnavi după 3 ore de hemodializă (III). Coloanele reprezintă valorile medii; liniile verticale ce întretaie coloanele reprezintă eroarea standard.

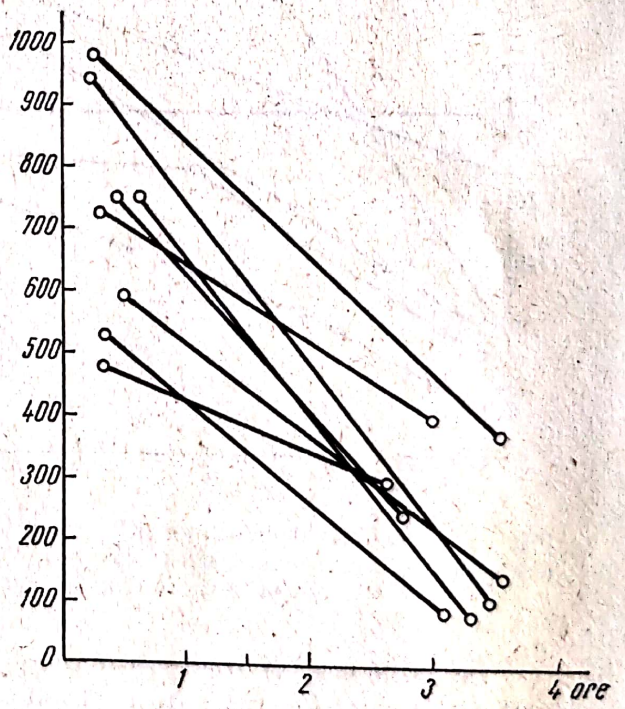


Fig. 4. — Variaţiile timpului de liză al euglobulinelor în cursul hemodializei prin rinichiul artificial (exemple ilustrative). Pe abscisă timpul de la debutul hemodializei (în ore); pe ordonată timpul de liză al euglobulinelor (în min).

Scanned with OKEN Scanner

DISCUTAREA REZULTATELOR

Faptele relatate ridică două categorii de probleme, şi anume: a) care sînt mecanismele prin care se ajunge la modificările hematologice şi umorale descrise mai sus şi b) care sînt consecinţele acestor modificări asupra evoluţiei bolii şi a eventualelor complicaţii sau accidente.

a) Apariţia unei reacţii mieloide cu apariţia de elemente tinere cu granulaţii toxice şi chiar de mielociţi în sîngele periferic este relatată în literatură (13). Datele noastre subliniază accentuarea hiperfuncţiei glanulopoietice în cursul dializei extracorporale, fenomen datorat probabil acţiunii excitante a produşilor de liză granulocitară ce rezultă în timpul dializei.

Creşterea fibrinogenemiei şi încetinirea fibrinolizei în I.R.A. clinică şi experimentală este de asemenea cunoscută (6); (15). Prelungirea timpului de liză a euglobulinelor este doar în parte o consecinţă a creşterii fibrinogenului. De fapt, deficitul de fibrinoliză a fost evidenţiat atît prin scăderea procentului de fibrină lizată din cheagul de plasmă la pacienţii cu I.R.A. (16), cît şi prin prelungirea timpului de liză al cheagului obţinut prin coagularea cu trombină a amestecului de fibrinogen bovin şi euglobuline separate din serul cîinilor intoxicaţi cu sublimat (21). Se consideră că încetinirea fibrinolizei în insuficienţa renală acută s-ar datora dificitului în secreţia de urochinază, iar creşterea fibrinogenului plasmatic ar fi o consecinţă a acestui deficit (15); (18); (21). Fără a nega rolul rinichiului în producerea unor activatori ai fibrinolizei, considerăm totuşi această explicaţie ca insuficientă cel puţin în cazurile clinice de anurie. A admite că deficitul de fibrinoliză din I.R.A. ar fi o consecinţă directă a lezării rinichiului care nu mai produce urochinază ar însemna să considerăm acest organ ca principala, dacă nu unica sursă de activatori ai fibrinolizei. Datele din literatură evidenţiază însă numeroase alte locuri de producere ai activatorilor (1); (2). Există şi autori care consideră că urochinaza constituie doar o formă de eliminare a activatorilor de proveniență diferită(11). De altfel, în experienţe încă nepublicate, I. Baciu şi colab. (comunicare personală) au demonstrat că ischemia rinichiului denervat şi transplantat în regiunea cervicală nu determină o activare a fibrinolizei, în timp ce ischemia cefalică declanşează activarea acestui sistem enzimatic. Chiar şi autorii care atribuie rinichiului un rol major în activarea fibrinolizei remarcă faptul că activatorii par să fie produşi în special de endoteliile din polul vascular al glomerulilor (18). Este mai firesc ca producerea activatorilor fibrinolizei să fie un atribut al endoteliilor vasculare în general, aşa cum susţine de altfel Warren (26). Un sprijin al acestui punct de vedere îl constituie şi datele lui I. Baciu şi colab. care semnalează prezenţa activatorilor fibrinolizei în transudatele neinflamatorii (4). Este şi mai greu de admis că hiperfibrinogenemia din I. R. A. este o consecinţă a deficitului de urochinază. Într-adevăr, creşterea fibrinogenului plasmatic întîlnită în această condiţie patologică coincide cu creşterea seromucoizilor, a hexozelor totale legate de proteine şi cu modificări însemnate ale substanţei fundamentale a ţesutului conjuctiv (13), (17). Aceste modificări umorale pot fi întîlnite şi în boli ale colagenului şi în alte condiţii patologice, unde nu poate fi vorba de un deficit al urochinazei şi s-ar putea datora tocmai modificărilor din ţesutul conjuctiv.

Scanned with OKEN Scanner

Considerăm important de semnalat faptul că în stările prelungite de şoc şi în general postoperatorii se ajunge la o epuizare a sistemului fibrinolitic (21), ce s-ar datora consumării activatorilor fibrinolizei (16). Se discută de asemenea rolul hormonilor steroizi în reglarea fibrinolizei (5). Nu este exclus ca şi la bolnavii cu I.R.A. care prezintă fenomene de şoc, încetinirea fibrinolizei să se explice prin aceste mecanisme. Cum se ajunge însă la activarea fibrinolizei în cursul dializei extracorporale? Activarea fibrinolizei în cursul circulaţiei extracorporale este un fenomen cunoscut (10). În monografia sa, Von Kaulla (19) relatează cîţiva din factorii iatrogeni care ar duce la activarea fibrinolizei în cursul circulaţiei extracorporale, şi anume: căderile de tensiune, secreţia endogenă sau administrarea de catecolamine, frisoanele, hipoxia şi acidoza. În condiţiile de dializă la cazurile noastre au fost prezenţi mai mulţi dintre aceşti factori şi nu putem decide care dintre ei a avut rolul major. De altfel, admiţînd o epuizare a sistemului fibrinolitic la bolnavii cu I.R.A., diverşii factori stressanţi nu ar putea duce la o activare a fibrinolizei. Este mai probabil că un rol esenţial în această situaţie să-l aibă amestecarea sîngelui bolnavului cu o mare cantitate (aproximativ 1 kg) de sînge străin, care aduce o contribuţie de activatori ai fibrinolizei, proactivatori şi plasminogen. Această interpretare o facem sub rezerva unei determinări ulterioare diferenţiate a diverşilor factori ai sistemului fibrinolitic, inclusiv ai inhibitorilor în cursul dializei extracorporale. Menţionăm în acest sens observaţia după care amestecul de diferite plasme umane isogrup *in vitro* poate duce la o activare a fibrinolizei (9). Nu ne putem pronunţa asupra unei eventuale legături între reacţia granulocitară şi activarea fibrinolizei în cursul dializei extracorporale, deşi există date care demonstrează rolul proteazelor granulocitare în activarea fibrinolizei (3); (8).

b) Cu toată rezerva existentă faţă de corelaţiile dintre unele modificări umorale şi consecinţele clinice, vom menţiona apariţia, după cîteva ore de la dializă, a unei hemoragii din plaga operatorie la doi bolnavi la care activarea fibrinolizei, în cursul dializei, a fost deosebit de accentuată. Aceste hemoragii nu au fost însă grave şi au fost de scurtă durată, fapt care coincide cu constatarea că la 48 de ore după dializă activitatea fibrinolitică nu era modificată faţă de valorile iniţiale (6).

Cunoaşterea acestui mecanism poate fi însă utilă în cazuri mai grave de hemoragie survenită în cursul hemodializei.

CONCLUZII

1. La pacienţii cu insuficienţă renală acută se constată o creştere a fibrinogenemiei şi o prelungire a timpului de liză a euglobulinelor.
2. Dializa extracorporală prin rinichiul artificial produce o activare a fibrinolizei, fără a influenţa însă nivelul fibrinogenului plasmatic.
3. Reacţia granulocitară existentă la majoritatea pacienţilor cu anurie se accentuează în cursul dializei extracorporale.
4. Se discută mecanismele de producere şi eventualele consecinţe clinice ale modificărilor umorale semnalate.

Institutul de cercetări medicale al Academiei Republicii Socialiste România şi Clinica I medicală, Cluj

BIBLIOGRAFIE

1. Astrup T., Sterndorff Ida, Acta Physiol. Scand., 1956, 36, 250.
2. Astrup T., Sterndorff Ida, Acta Physiol. Scand., 1956, 37, 41.
3. Baciu I. şi M. Cucuianu, Stud. cercet. med. Cluj, 1958, 9, 35.
4. Baciu I., Cucuianu M., Suciu A., Physiol. Bohemoslovenica, 1963, 12, p. 233.
5. Baciu I., Cucuianu M., Tomuş L., Papilian V. V., Suciu A., Pat. Fiziol. i. Exp. Terap., 1964, 8, 3, p. 9.
6. Bubnova I. M. i Makarova V. N., Klin. Med. (Moscova) 1964, 42, p. 46.
7. Burghele T., Apostol Natalia şi Proca E., Stud. cerc. edocrinol. 1963, 14, 6, p. 703.
8. Caviezel O., Vollery M. u. Vanotti A., Schweiz Med. Wschr., 1964, 94/29, 1016.
9. Gianelli Jr., Grassi S., Rousselot C. E., L. M., Vastola J. W. a. Ayre Ayres S. M., Ann. Surg., 1965, 16/I, p. 89.
10. Marinescu V., *Circulaţia extracorporală şi hipotermia profundă*, Ed. Academiei R.P.R., Bucureşti, 1962, p. 175.
11. Mc.Call D. C. Kline D. L., Thrombos. et Diathes. haemorrh., 1965, 14, 1—2, p. 116.
12. Michon P., Larcan A. de Lavergne E., Rév. méd. de Nancy 1960, p. 662.
13. Moga A., Cucuianu M. şi Uza G., Stud. cerc. med. Cluj, 1962, (13), 1, p. 23.
14. Muller D., Folia Haematologica, Neue Folge, 1963 (7), 2, p. 148.
15. Niewiarowski S., Prokopowiaz J., Poplawski A., Worowski K., Experientia (Basel), 1964, 20, 101.
16. Ottolander G.I.H., Moers A.M.J., Gerontol. Clin. (Basel) 1963, 5, 144.
17. Papilian V. V., Uza G. şi Cucuianu M., Stud. cerc. med., Cluj, 1962 (13), 1, 23.
18. Prokopowiez I., Rejniak L., Niewiarowski S., Worowski K, Thrombos.Diathes. haemorrh., 1964, 12, p. 396.
19. Von Kaulla K., *Chemistry of Thrombolysis : human fibrinolytic enzimes*, Ed. Ch. C. Thomas Springfield, 1963.
20. Warren A. B., Brit. J. Path. 1963, 44, 365.
21. Worowski K., Niewiarowski S., Prokopowicz J., Thrombos. Diathes. haemorrh., 1964, 12, p. 87.
22. * * * Brit. Med. Journ., 1964, I., 1328.

Primit la 12 ianuarie 1966

L. M. BERNSTEIN şi colab., *Renal function and renal failure* (Funcţia renală şi insuficienţa renală), Baltimore, The William and Wilkins Comp., vol. I, 1965, 143 p., 56 fig.; vol. II, cu acelaşi text programat (*programmed text*), 1965, 214 p., 56 fig.

Aceste două volume cuprind un acelaşi text ilustrat de un mare număr de scheme, dar prezentat în două forme diferite. Autorul descrie schematic, foarte sugestiv şi puţin simplificat funcţia excretorie a rinichiului.

Primul volum are şase capitole. În primul capitol, plecînd de la sarcinile funcţionale ale rinichiului normal, se descriu efectele reducerii progresive a numărului nefronilor asupra funcţiei renale. Din această reducere rezultă, pe de o parte, hipertrofia funcţională a nefronilor restanţi, cu creşterea volumului filtratului pentru fiecare nefron şi, pe de altă parte, creşterea concentraţiei azotului în sînge şi deci a debitului azotului în filtratul glomerular. Capitolul al doilea cuprinde rolul tubului nefronic în metabolismul clorului, sodiului, apei, potasiului şi amoniacului. Este de asemenea sugestiv descrisă modificarea acestor metabolisme în diureza osmotică. În capitolul următor sînt descrise modificările funcţiilor renale de epurare în insuficienţa renală cronică, pentru care este adoptată teoria „nefronului intact". Capitolul al patrulea cuprinde o descriere schematică, dar exactă a compoziţiei corpului omenesc, diferenţiată pe sexe şi pe grade de obezitate şi privind repartiţia apei, a electroliţilor, a masei celulare şi a celei grase. Capitolul al cincilea, intitulat „Diagnosticul diferenţial al azotemiilor", descrie posibilităţile de diagnostic diferenţial al azotemiei prerenale, al celei din insuficienţa renală acută şi al celei cronice pe baza raportului concentraţiei serice a ureei şi creatininei, a densităţii urinii, a evoluţiei bolii, a răspunsului la tratament. Datele prezentate sînt exemplificate cu observaţii utile practicii. Ultimul capitol descrie bazele practice ale terapiei de înlocuire a pierderilor de lichide, de electroliţi, a dezechilibrului acidobazic.

Lucrarea este foarte clar redactată, are la bază scheme simplificate cu date cifrice apropiate de realitate. Nu sînt expuse date teoretice privind mecanismul intim celular al metabolismului tubular şi nici experienţele de fiziologie prin care s-a ajuns la datele prezentate de autor. Cartea este scrisă pentru medicul practician, care poate astfel să cunoască şi să aplice în diagnostic şi terapie rezultatele moderne ale explorării renale. Numeroase grafice uşurează citirea volumului, textul este adeseori numai un comentariu al acestor imagini schematice.

Volumul al doilea cuprinde acelaşi material de fapte, prezentat însă sub forma unor expuneri scurte, urmate de întrebări cu posibilităţi de răspunsuri multiple. Un număr de 804 întrebări permite cititorului nu numai să se instruiască, dar vagabondînd în interiorul volumului să-şi verifice singur cunoştinţele. Un bun cunoscător al problemelor discutate şi care răspunde corect la întrebările puse de autor poate parcurge relativ repede volumul. Un cititor mai puţin instruit are un mijloc nou de a constata lipsurile pe care le are în problema fiziopatologiei renale şi de a şi le corecta. Aceleaşi scheme completează şi textul celui de-al doilea volum.

Lucrarea este deosebit de utilă medicilor care doresc să aibă cunoştinţe moderne şi practice asupra funcţiei de excreţie renală în stare normală şi patologică şi să folosească aceste cunoştinţe în problemele zilnice ale diagnosticului şi terapiei.

I. Bruckner

M. PAGET et L. HARTMANN (sub red.), *Les comas. Etudes cliniques et biologiques* (Comele. Studii clinice şi biologice), Paris, L'expansion scientifique française, 1965, 320 p.

Monografie a Societăţii franceze de biologie clinică, volumul cuprinde studii clinice şi biologice asupra celor mai frecvente come metabolice întîlnite în clinică.

F. Lhermitte şi J. C. Gautier fac introducerea în materie prin studiul lor privind disoluţia conştiinţei şi comele din punct de vedere neurofiziologic, iar J. Scherrer şi O. Benoit aduc o punere la punct asupra datelor recente referitoare la stările de veghe şi de somn.

Coma diabetică, studiu semnat de H. Lestradet şi I. Deschamps, cuprinde aspectele clinice, biologice şi terapeutice moderne, aşa cum reies din experienţa proprie pe copii diabetici şi din literatura de specialitate. Sînt expuse şi alte come cu hiperglicemie, dar fără acidocetoză, necesare unui diagnostic precis al comei diabetice.

Comele prin hiperosmolaritate fără cetoză, recent izolate, fie prin hiperglicemie, fie prin hipernatremie, ce apar la diabetici şi la nediabetici în anumite condiţii de deshidratare sau de încărcare medicamentoasă, fac obiectul unui studiu critic al lui J. Aillet şi colab. Sînt interesante în special detaliile privind comele cu hipernatremie prin deshidratare sau fără deshidratare acestea din urmă consecutive unor leziuni ale sistemului nervos central. Cunoaşterea patogenezei şi fiziopatologiei lor este necesară pentru diagnosticul şi tratamentul corect al acestor come.

Tulburările neuropsihice din uremia cronică sînt analizate într-un studiu asupra 86 de accidente neuropsihice, observate la uremici cronici, de către G. Richet şi F. Vachon. Sînt arătate varietăţile manifestărilor clinice, iar ancheta etiologică subliniază faptul că cele mai multe din ele nu se datoresc retenţiei ureice sau rareori tulburărilor electrolitice, ci mai frecvent hipertensiunii arteriale sau medicaţiei neurolitice şi antibiotice aplicate.

G. Moretti şi colab. prezintă comele hepatice sub aspectele lor etiopatogenice, clinice, fiziopatologice şi terapeutice. Sînt analizate critic comele prin insuficienţă hepatică gravă, comele encefalopatiei portocave şi comele electrolitice cu deosebirile lor de apariţie, semiotică şi terapeutică. Se arată necesitatea existenţei unei insuficienţe hepatice ca factor patogenetic fundamental şi rolul declanşant al unor factori secundari întîmplători sau inevitabili în patogeneza acestor come. Se subliniază de asemenea constanţa unei insuficienţe neuronale cronice la cirotici, care favorizează apariţia stărilor encefalopatice. Ca aplicaţii terapeutice speciale se prezintă experienţa proprie favorabilă cu ajutorul epurării sanguine extracorporale pe rezine sulfonice.

Comele toxice sînt trecute în revistă de M. Gaultier şi colab., cu referinţe speciale pentru comele barbiturice, anestezice şi anoxice. Progresele biochimice au pus în evidenţă influenţa agenţilor toxici asupra unor sisteme enzimatice din celula nervoasă, cu alterarea principală a activităţii lor mitocondriale. Perturbările la nivelul metabolismului acidului piruvic şi al acetilcoenzimei A par a sta în centrul acestor alterări biochimice nervoase.

Un studiu interesant al comelor „depăşite", semnat de J. M. Mantz şi colab., analizează faptele observate la 14 bolnavi care ajung în comă profundă, fac leziuni ireversibile în encefal şi trăiesc încă somatic numai prin manevrele de reanimare continuă respiratorie şi circulatorie. Descrise de P. Molleret şi M. Goulon în 1959, comele depăşite ridică problema graniţei între viaţă şi moartea reală. Autorii se raliază concepţiei hemodinamice, după care oprirea prelungită a circulaţiei cerebrale la un comatos produce leziuni difuze şi ireversibile ale ţesutului nervos, respectiv moartea creierului, dar cîteva manifestări vitale bulbare sau medulare pot fi întreţinute încă prin manevre de reanimare.

Eelectroencefalograma în comele medicale şi toxice, de H. Fischgold, şi *Coma şi neurostimulentele*, de P. Lechat, încheie volumul.

Expunerea clară, didactică, a materialului şi tipărirea în condiţii grafice bune fac din acest volum un ajutor preţios pentru medicii în formaţie, ca şi pentru cei care, prin activitatea lor, sînt chemaţi să trateze bolnavi cu come metabolice.

V. Runcan

Scanned with OKEN Scanner

E. KRIEG, *Die Behandlung der sogenannten Beinleiden in der Praxis* (Îngrijirea aşa-numitului „picior dureros" în practica medicală), ed. a II-a, Stuttgart, Edit. F. K. Schattauer, 1965, 175 p., 73 fig.

În calitate de prezident al Asociaţiei germane (R.F.G.) de flebologie şi al Uniunii internaţionale de flebologie, dr. E. Krieg răspunde în primul capitol la o întrebare firească : „de ce această carte"? Faptul că, în Germania federală, 10—15% din populaţie prezintă fenomene dureroase la picioare, precum şi experienţa de peste 30 de ani a autorului, justifică atît utilitatea lucrării cît şi interesul deosebit pe care ea îl poate trezi în rîndul medicilor practicieni şi al studenţilor.

În capitolul al II-lea se prezintă clasificarea şi concepţia autorului privind piciorul dureros. Din totalul de cazuri, 90% au un substrat circulator şi 10% altă cauză. Din prima categorie, 70% din bolnavi prezintă tulburări de circulaţie venoasă, 10% arterială, 15% mixte şi 5% limfatică. Pentru o mai bună înţelegere a problemelor, autorul propune să se analizeze : a) datele de anamneză, b) datele de diagnostic clinic şi de laborator şi c) terapia în diferitele forme de „picior dureros".

Capitolul al III-lea subliniază elementele importante de anamneză, şi anume : predispoziţia familială, momentul apariţiei, asocierea cu edemul, manifestările acute ori cronice.

Capitolul următor, cel mai detaliat, analizează aspectele legate de diagnostic şi tratament în tulburările de origine venoasă, arterială şi limfatică, aducîndu-se pentru fiecare exemple tipice, excelent ilustrate, uneori cu fotografii în culori.

Ultimul capitol se ocupă de măsurile profilactice care pot fi luate în urma descoperirii ocazionale de către medic a condiţiilor ce pot duce în timp la apariţia „piciorului dureros".

Textul cuprinde referiri la 62 de monografii (în majoritate germane) apărute în ultimii 20 de ani, monografii ce alcătuiesc o serioasă documentaţie de specialitate. Condiţiile tehnice editoriale ale lucrării sînt adecvate conţinutului de un înalt nivel ştiinţific.

C. G. Iola

M. R. GARCIA-PALMIERI, R. C. RODRIGUEZ a. C. E. GIROD, *The electrocardiogram and vectorcardiogram in congenital heart disease* (Electrocardiograma şi vectocardiograma în cardiopatiile congenitale). New York-Londra, Grune and Sttatton, 1965, 123 p., 90 fig.

Progresele recente realizate în chirurgia cardiacă au creat necesitatea stabilirii diagnosticului cardiologic precis al tipului de leziune congenitală cardiacă, depăşindu-se astfel etapa în care simpla recunoaştere a unei leziuni cardiace congenitale de către medicul practician era considerată ca suficientă. Adresîndu-se medicului practician şi studenţilor în medicină, autorii îşi propun să sintetizeze în această monografie cunoştinţele de electrocardiografie şi vectocardiografie existente, care pot ajuta diagnosticul şi evaluarea clinică a bolnavilor.

Materialul monografiei este împărţit în două părţi. Prima parte, intitulată „Principii de electrocardiografie şi vectocardiografie" este subîmpărţită în cinci capitole. În primele două sînt expuse principii strict necesare interpretării electrocardiogramei : cîteva noţiuni sumare de electrofiziologie miocardică, enumerarea derivaţiilor uzuale şi aspectul normal al undelor electrocardiogramei în aceste derivaţii, modificările undelor şi intervalelor în bolile congenitale. Capitolul al treilea cuprinde noţiunile teoretice legate de construirea axei electrice, precum şi o reprezentare grafică sugestivă a distribuţiei axei electrice în cele mai importante boli congenitale cardiace, cu şi fără cianoză. Capitolele următoare sintetizează principii de vectocardiografie normală şi patologică cu referire la aspectul vectocardiogramei în hipertrofia ventriculară stîngă şi dreaptă, hipertrofia biventriculară, blocul de ramură drept şi stîng.

Scanned with OKEN Scanner

Partea a doua a lucrării, intitulată „Modificări patologice în bolile congenitale cardiace", se subîmparte la rîndul ei în opt capitole. Autorii fac în primul rînd o clasificare originală a defectelor congenitale cardiace, pornind de la modificările electrocardiografice şi vectocardiografice găsite în defecte care produc hipertrofie ventriculară dreaptă, hipertrofie ventriculară stîngă şi hipertrofie biventriculară, fiecare din aceste tipuri de hipertrofie putînd fi găsit în afecţiuni cu sau fără cianoză şi la fiecare categorie analizîndu-se tipul de încărcare sistolică şi diastolică pe care îl produce anomalia. Capitolele următoare se ocupă de aspectele de încărcare sistolică şi diastolică ventriculară dreaptă în afecţiunile cu sau fără cianoză şi apoi de aceleaşi aspecte în hipertrofia ventriculară stîngă, iar capitolul al II-lea este consacrat hipertrofiei biventriculare. Ultimul capitol se ocupă de anomaliile congenitale care nu se pot încadra în clasificarea de mai sus, fie din cauza absenţei unui gradient suficient de anormal de presiune, fie din lipsa unor date suficiente de electrocardiografie şi vectocardiografie care să permită încadrarea lor. Tot aici, autorii sintetizează anomaliile electrocardiografice (aspectul atriogramei, tipuri de aritmii, tulburări de conducere), exceptînd hipertrofiile ventriculare, care apar mai frecvent în bolile congenitale cardiace.

În ansamblu, monografia reprezintă o sinteză extrem de utilă a modificărilor electro- şi vectocardiografice mai frecvente din bolile congenitale. Sînt analizate cu multă acurateţe aspectele de încărcare ventriculară sistolică şi diastolică. Materialul este ordonat şi sistematizat cu grijă, ilustrat cu grafice numeroase, aproape fiecare caz avînd înregistrarea în paralel a electrocardiogramei şi vectocardiogramei şi documentat cu o bibliografie bogată.

Sanda Teodorini

J. N. DAVIDSON, *The biochemistry of nucleic acids* (Biochimia acizilor nucleici), ed. a 5-a, New York, J. Wiley & Sons, 1965, 352 p.

După o scurtă introducere, în care se expun în linii mari etapele importante în evoluţia cunoştinţelor legate de acizii nucleici (ARN, DRN) — de la descoperirea lor (F. Miescher, 1868) şi pînă azi —, sînt prezentate în 15 capitole progresele mari realizate în ultimii 20 de ani, atît din punct de vedere chimic, cît şi biologic, cu accentul cuvenit asupra importantelor mijloace tehnice moderne care au permis aceste achiziţii.

Se arată că metodele care au contribuit într-un mod hotărîtor la dezvoltarea biochimiei acizilor nucleici, în special din 1945 pînă astăzi, au fost : cromatografia pe hîrtie, pentru separarea micilor cantităţi de baze purinice şi pirimidinice ; cromatografia pe coloană de răşini schimbătoare de ioni, pentru separarea unor cantităţi mai mari de nucleozide, nucleotide ; ionoforeza, pentru separarea cantităţilor mici de nucleotide.

Două capitole sînt consacrate preparării, structurii şi proprietăţilor celor doi acizi nucleici ARN, DRN, iar celelalte se ocupă cu metodele de fracţionare celulară, citofotometrie, aplicate în studiul acizilor nucleici, studii enzimatice corelate cu metabolismul acestora, biosinteza şi degradarea acizilor nucleici, metodele de dozare şi, în sfîrşit, cu rolul şi importanţa lor biologică.

Fiecare capitol este urmat de bibliografia respectivă, cu date pînă în 1964, şi este însoţit de scheme simple şi clare, grafice, tablouri şi imagini fotografice care ilustrează textul în mod adecuat.

Prin claritatea şi stilul plăcut şi simplu în care este expus materialul referitor la unul dintre cele mai dificile şi importante capitole de biochimie, monografia aceasta poate fi de un preţios ajutor biologului, biochimistului şi medicului.

Marcela Zamfirescu-Gheorghiu

Scanned with OKEN Scanner

J. H. WILKINSON, *Isoenzymes* (Izoenzime), Londra, Edit. E. & F. Spon, 1965, 158 p.

Autorul reuşeşte să sintetizeze, în această scurtă monografie, majoritatea datelor cîştigate pînă în prezent asupra izoenzimelor — enzime cu multiple forme moleculare şi anumite particularităţi reactive şi cinetice. În cadrul capitolului introductiv, un tablou prezintă enzimele cunoscute astăzi ca avînd multiple forme moleculare. Urmează apoi două capitole de generalităţi, care cuprind tehnici pentru separarea izoenzimelor (electroforetice : în gel de agar, amidon, acetat de celuloză, poliacrilamidă, pe hîrtie ; cromatografice : carboximetilceluloză, DEAE celuloză ; filtrarea prin gel de Sephadex : serii de dextran modificat) şi metodele pentru detecţia şi determinarea lor.

Sînt prezentate apoi principalele enzime cu forme moleculare multiple, şi anume : lacticodehidrogenaza — cu izoenzimele cele mai bine studiate —, izoenzimele altor dehidrogenaze (malicodehidrogenaza, izocitricodehidrogenaza, glucozo-6-fosfat dehidrogenaza, 6-fosfogluconat dehidrogenaza, glutamat dehidrogenaza etc.), ale aminotransferazelor, ale fosfatazei alcaline, şi multiplele forme ale esterazelor, precum şi izoenzimele leucinaminopeptidazei, creatinchinazei şi ceruloplasmînei.

Fiecare capitol e ste urmat de bibliografia respectivă pînă în anul 1964.

Problema izoenzimelor fiind de un deosebit interes biologic şi medical, monografia interesează atît pe biochimist, pe biolog, cît şi pe medic.

Marcela Zamfirescu-Gheorghiu

M. WOLMAN, *Lipides* (Lipide), Ed. G. Fischer, Stuttgart, 1964, 750 p., 124 fig.

În cadrul tratatului *Handbuch der Histochemie*, redactat de W. Graumann şi K.Neumann, a apărut volumul V, partea a II-a , avînd ca subiect lipidele. Scris în întregime de M. Wolman, profesor de anatomie patologică la Tel-Hasomer şi om de ştiinţă de mare reputaţie mondială, acest volum reprezintă una dintre cele mai reuşite realizări din cadrul Tratatului de histochimie.

Autorul pleacă de la constatarea că în histochimie nu există independenţă decît în aplicarea tehnicilor. Toate celelalte variate aspecte ale acestei noi discipline biologice trebuie corelate cu biochimia, cu morfologia şi cu fiziologia. A limita degenerescenţa grasă, de exemplu doar la rezultatul tehnicilor de histochimie, înseamnă a o reduce doar la cîteva noţiuni, incomplete pentru o adîncă înţelegere a procesului morbid. Dar dacă datele de histochimie sînt interpretate corelat cu noţiunile biochimice şi morfologice, cu observaţii experimentale asupra factorilor etiologici şi mecanismelor patogenice, rezultatele vor cîştiga mult în valoare. De aceea modul în care autorul a conceput prezentarea materialului poate fi rezumat în : *aplicarea la anatomia patologică a unor date histochimice, interpretate în lumina cunoştinţelor de biochimie.* Acest mod de prezentare îl descătuşează de discutabila specificitate a anumitor metode utilizate şi îi permite o prelucrare critică a întregului material publicat în histochimia lipidelor de mai bine de o jumătate de veac.

Cartea cuprinde trei părţi : 1) lipidele în procesele celulare şi inflamatorii ; 2) lipoidozele ; 3) lipidele în boli afectînd organe şi sisteme.

Prima parte este axată pe aşa-numita „metamorfoză grăsoasă". Sînt discutate teoriile lipofanerozei, ale sintezei şi transportului lipidelor, completate cu observaţii pe culturi de ţesuturi. Datele generale patogenice sînt apoi raportate la anumite organe şi sisteme (miocard, muşchi striat, ficat, rinichi etc.). În cadrul aceleiaşi părţi sînt discutate reacţiile histochimice ale pigmenţilor lipidici (carotenoizi şi cromolipoizi), semnificaţia histochimică a grăsimii brune, a lipogranulomatozei şi a proceselor lipodistrofice.

Scanned with OKEN Scanner

A doua parte tratează citologia, citochimia și biochimia bolii Gaucher și Niemann-Pick, a idioției amaurotice familiale, a gargoilismului, a xantomatozei sistemice primare, a colesterolozei extracelulare. Toate aceste afecțiuni sînt incluse în cadrul lipoidozelor sistemice primare. În grupa formelor secundare, autorul include granulomul eozinofil, xantomatoza hipercolesterolemică secundară și xantomatoza hiperlipemică secundară. În sfîrșit, sînt menționate și particularitățile histochimice ale unor „lipoidoze locale primare", cum ar fi xantomatoza locală idiopatică și proteinoza lipoidică. Datele anatomopatologice sînt completate cu rezultate obținute în lipoidoze experimentale.

Partea a treia, referitoare la lipidele în boli ce afectează aparate și sisteme este cea mai interesantă pentru medicină. Un spațiu larg ocupă arterioscleroza și mai ales ateroscleroza, apoi embolia grăsoasă și pneumonia lipidică. Sînt trecute în revistă implicațiile participării lipidelor în patologia corticosuprarenalei, a aparatului genital feminin și, mai ales, a sistemului nervos. Capitolul se încheie cu anumite date privind rolul lipidelor în procesele neoplazice.

În ansamblu și în amănunt este vorba de o lucrare de mare valoare științifică, înglobînd sinteza a peste o jumătate de veac de cercetare în domeniul histochimiei lipidelor, dublată de o bogată experiență și de o valoroasă participare a autorului. Cartea va fi de folos nu numai celor ce lucrează în domeniul morfopatologiei, ci în egală măsură și clinicienilor și biochimiștilor interesați de substratul tisular al tulburărilor de metabolism lipidic.

C. Velican

G. HOFFMANN, *Radionuklide in der klinischen und experimentellen Onkologie* (acizii nucleic marcați în oncologia clinică și experimentală), Stuttgart, Edit. F. K. Schattauer, 1965, 458 p., 202 fig.

Volumul cuprinde lucrările celei de-a doua sesiuni a Societății pentru medicină nucleară de la Heidelberg, din octombrie 1964. Problemele discutate s-au orientat spre cercetarea proceselor intime metabolice din celula normală și neoplazică cu ajutorul unor componenți celulari marcați radioactiv, cu obiectivul de a surprinde particularitățile metabolice ale mitozei patologice.. Folosindu-se paralel variate substanțe citostatice marcate radioactiv, s-au putut urmări mecanismele prin care ele inhibă multiplicarea celulară. Una din concluziile esențiale a fost că citostaticele nu acționează prin modificarea metabolismului energetic, ci prin atacul sintezei acizilor nucleici. Deosebit de interesante sînt cercetările asupra duratei de persistență, asupra distribuției și ritmului de eliminare a unor variate citostatice marcate. Folosindu-se tehnica autoradiografică, s-au putut preciza cu mare exactitate modificările metabolice ce se petrec în interiorul unei singure celule, cum ar fi conținutul în DPN, sinteza de ADN și altele. Mulți cercetători au constatat că faza cea mai sensibilă pentru acțiunea substanțelor citostatice și a radiațiilor gama este faza premitotică de repaus (G_2). S-au relatat interesante cercetări asupra punctelor diferite de atac ale celor mai uzuale substanțe antimitotice și asupra dependenței acțiunii citostatice de concentrația intracelulară a substanței. Deosebit interes merită și studiile referitoare la acțiunea cortizonului și a energiei radiante asupra metabolismului acizilor nucleici. O altă problemă care a fost discutată este diagnosticul și localizarea tumorilor cu ajutorul izotopilor radioactivi, scintigrafia în culori, folosirea fibrinogenului radioactiv în diagnosticul tumoral. În final sînt parcurse rezultatele terapeutice antitumorale realizate prin folosirea substanțelor radioactive.

R. Geib

Scanned with OKEN Scanner

Z. Z. GODLOWSKI, *Allergy and anaphylaxis as metabolic error* (Alergia şi anafilaxia ca eroare metabolică), Chicago, Immuno-metabolic Press, vol. I: *Dual response to antigenic stimulation* (Răspunsul dublu la stimularea antigenică), 1962, 450 p.; vol. II: *Anabolic hormones in immuno-metabolic therapy* (Hormonii anabolici în terapia imunometabolică), 1965, 728 p.

În primul volum, autorul prezintă la început datele cunoscute asupra structurii proteinelor şi principiile fundamentale ale acţiunii proteolitice a enzimelor. Apoi expune teoria sa asupra mecanismului sensibilizării anafilactice ca un efect al discraziei enzimatice şi hormonale. El explică reacţia alergică prin existenţa unui răspuns dual al organismului la stimularea antigenică. Primul răspuns, imunologic, implică formarea de anticorpi şi reacţia antigen-anticorp, mecanism imunologic defensiv ce nu ar participa în crearea stării de hipersensibilitate anfilactică (cu excepţia bolilor autoimune). Al doilea este un răspuns metabolic şi presupune activarea sau inducţia sintezei unor enzime care degradează antigenul. În caz că funcţia acestor enzime este incompletă sau anormală, substratul antigenic este incomplet metabolizat, rezultînd produse toxice care produc lezarea ţesuturilor, cu eliberare de substanţe biologice vasoactive şi de enzime proteolitice. „Reaginele" nu ar fi anticorpi reali, ci complexe enzimatice (enzimă-substrat). Capitolul următor tratează despre aspectele morfologice şi funcţionale ale eozinofilelor, pe baza experienţei proprii. Considerînd reacţia alergică a organismului ca un defect în sinteza proteinelor enzimatice, autorul atribuie un rol esenţial în apariţia acestui tip de reacţie tulburărilor de secreţie ale unor hormoni care intervin în anabolismul proteic. Dintre aceştia, o atenţie deosebită o acordă hormonilor tiroidieni ca furnizori de energie pentru procesele de anabolism proteic şi hormonilor sexuali ca anabolizanţi proteici. Un spaţiu mai restrîns se acordă hormonului somatotrop şi, din alt punct de vedere, steroizilor corticosuprarenali, utilizaţi ca „terapie condiţionată" necesară pentru atenuarea inflamaţiei alergice în ţesuturile interesate.

Cea mai mare parte a volumului al doilea este consacrată fiziologiei şi patologiei tiroidei. Bolile tiroidei sînt prezentate conform unei clasificări originale, bazată pe împărţirea în cinci niveluri diferite de control şi acţiune a hormonilor (hipotalamus, hipofiză, tiroidă, transportul hormonilor, utilizare periferică). Urmează capitole asupra examenului clinic, în special endocrinologic, al bolnavului alergic şi asupra examenelor de laborator necesare pentru evaluarea funcţiei tiroidei, suprarenalei, gonadei, precum şi asupra metodelor de diagnostic în hipersensibilitatea alergică (teste cutanate, reacţie de transfer etc.). Ultima parte se ocupă de tratamentul bolnavului alergic, care se orientează după următoarea schemă: eliminarea stressului cronic realizat prin infecţii latente, cronice sau acute; eliminarea antigenului; tratamentul cu hormoni anabolizanţi (tiroidieni, sexuali, hipofizari); vitaminoterapie; sedative urmărind punerea în repaus a căilor de legătură ale hipotalamusului; desensibilizarea.

Capitolele sînt ilustrate cu cazuri proprii, care susţin componenta endocrină în reacţia alergică. Pe baza unei experienţe de 756 de bolnavi trataţi, autorul susţine în special frecvenţa insuficienţei tiroidiene în stările alergice şi efectul bun al hormonilor tiroidieni.

Bibliografia cuprinde peste 1 500 de referinţe.

Cu toate punctele de vedere foarte personale, dintre care unele pot fi puse în discuţie, cartea are meritul de a ridica un mare număr de probleme deosebit de interesante şi de actuale, în special cele care privesc baza chimică posibilă a procesului alergic şi terenul endocrin în alergie.

Mariana Stan

Scanned with OKEN Scanner

CH. M. LAPIÈRE, *Remaniements du tissu conjonctif* (Remanierile țesutului conjunctiv), Bruxelles, Ed. Arscia, Paris, Librairie Maloine, 1965, 297 p., 77 fig.

Acumularea progresivă a datelor asupra structurii moleculare și a organizării componentelor țesutului conjunctiv constituie un fundament solid pentru studiile privind metabolismul acestui țesut cu largă distribuție în organism. Concepția despre un țesut conjunctiv inert metabolic a fost înlăturată treptat prin rezultatele investigațiilor cu metode moderne, care sugerează dinamica intensă a proceselor de sinteză și degradare din structurile conjunctive. Lucrarea lui Ch. Lapière sintetizează, într-o interpretare personală, rezultatele studiilor asidue efectuate de autor asupra mecanismelor care prezidează remanierea fiziologică și patologică a țesutului conjunctiv.

Alegînd în mod judicios și ingenios modelele experimentale pentru observațiile sale, autorul abordează acest studiu printr-o metodologie complexă (extracții și dozări chimice ale diverselor fracțiuni constituente ale fibrelor colagene și substanței fundamentale, administrare de radioizotopi, metode morfologice). Problemele principale al căror răspuns tinde să-l formuleze lucrarea sînt tratate în cele trei secțiuni, privind resorbția enzimatică a colagenului, neoformarea țesutului conjunctiv și modificările metabolismului colagenului în cursul remanierilor tisulare.

Autorul a reușit să pună în evidență prezența unei activități cu particularități de colagenază, de origine animală, argumentînd astfel posibilitatea degradării enzimatice a colagenului *in vivo* și furnizînd o bază explicativă pentru resorbția acestei proteine în cursul remanierilor tisulare. Neoformația țesutului conjunctiv, în scopul „umplerii spațiilor goale" (cicatrizări), comportă două etape succesive (creșterea expansivă și maturarea), exprimînd îmbătrînirea progresivă a țesutului neoformat ; ele se caracterizează prin diminuarea conținutului în colagen extractibil, a polizaharidelor neutrosolubile și o insolubilitate treptată a proteinelor. Evoluția procesului de neoformație este deci superpozabilă celei urmate de țesutul conjunctiv normal. Se subliniază rolul aminelor biologice (histamina, 5-hidroxitriptamina) *in vivo* în declanșarea proliferării țesutului conjunctiv, ca răspuns la un traumatism local.

Studiul comparativ al comportamentului colagenului în condiții de echilibru metabolic, de acumulare și de resorbție aduce date sugerînd că scleroproteina sintetizată în fibroblaste apare inițial ca o fracțiune insolubilă, legată de infrastructurile celulare. Solubilitatea la pH neutru este asociată transferului în mediul extracelular. Ulterior, metabolismul colagenului poate fi orientat spre degradarea rapidă caracteristică țesuturilor în echilibru metabolic sau spre încorporarea în fracțiunile stabile (fracțiunea insolubilă sau acidosolubilă). Această ultimă cale este preponderentă în cursul remanierilor tisulare.

Interesantă ca tematică abordată prin vastele implicații biologice legate îndeosebi de dinamica proceselor inflamatorii și a reparării lor, originală ca metodologie, lucrarea reprezintă o contribuție valoroasă la înțelegerea mecanismelor intrinsece, complexe, ale remanierilor fiziologice și patologice ale țesuturilor de susținere.

Doina Velican

J. BENOÎT et C. DA LAGE, (sub) redacția), *Cytologie de l'adénohypophyse* (Citologia adenohipofizei), Paris, Ed. du Centre National de la Recherche Scientifique, 1963, 434 p., 68 fig.

Volumul conține 22 de rapoarte prezentate cu ocazia colocviului organizat de Centrul național de cercetări științifice din Paris în 1963, asupra citologiei adenohipofizei. Scopul colocviului a fost de a se găsi drumul unei unificări a terminologiei și a metodelor de cercetare în acest domeniu de investigație. Se ajunsese în ultimii ani, după cum remarcă unul din

referenţi, la un grad atît de mare de rezultate divergente, încît publicarea unei noi lucrări devenise penibilă pentru autorul respectiv. S-au făcut propuneri interesante privind : a) codificarea tehnicilor de coloraţie ; b) limitarea lor la cele mai eficiente ; c) dezvoltarea metodelor citochimice, imunochimice şi enzimatice ; d) dezvoltarea observaţiilor de microscopie electronică. Totuşi, aceste propuneri nu rezolvau problema de bază, şi anume : nomenclatura să fie bazată pe date descriptive sau funcţionale? Această problemă a apărut participanţilor cu atît mai greu de abordat, cu cît pentru morfolog produsul de secreţie este investigat în perioada elaborării intracelulare, cînd nu interesează încă fiziologia, iar cînd trece în circulaţie nu mai este evidenţiabil cu tehnici morfologice. Necesitatea unei elaborări rapide determină uneori o sinteză care nu poate fi evidenţiată histochimic, rămînînd eficiente numai studiile fiziologice. În aceste condiţii, discuţiile au fost foarte aprinse şi extrem de interesante. S-au propus nomenclaturi pe bază de afinităţi tinctoriale sau de particularităţi histochimice, nomeclaturi exprimate prin litere greceşti, nomenclaturi legate de particularităţi funcţionale. Un tabel prezentat de Ezrin a încercat, fără succes, să ofere participanţilor o bază de discuţii pentru concluzii. Pînă la urmă s-a ales un comitet însărcinat cu elaborarea în timp a unei nomenclaturi şi a unei standardizări a tehnicilor, avînd ca preşedinte pe Van Oordt.

Dintre rapoartele care considerăm că prezintă un interes general mai deosebit, menţionăm :

— *Unele probleme nerezolvate ale histofiziologiei adenohipofizei*, semnat de N. S. Halmi ;

— *Contribuţii la studiul tipurilor celulare din lobul anterior al hipofizei la anumite mamifere*, de J. Racadot ;

— *Histochimia produşilor de secreţie ai lobului distal al hipofizei*, de M. Gabe ;

— *Histoenzimologia adenohipofizei umane*, de A. G. E. Pearse şi S. Van Noorden ;

— *Aportul microscopiei electronice la studiul lobului anterior al hipofizei*, de M. Herlant.

Volumul constituie un moment de cotitură în studiul lobului anterior al hipofizei. De aceea merită să se bucure de toată atenţia din partea acelora care vor să cunoască amănunţit şi competent problemele de morfofiziologie normală şi patologică legate de acest subiect.

C. Velican

J. VAGUE, *Notions d'endocrinologie* (Noţiuni de endocrinologie), Paris, Ed. Flammarion, 1965, 555 p.

Intitulată modest *Noţiuni de endocrinologie*, cartea lui J. Vague reprezintă o privire sintetică, remarcabil de bogată în conţinut pentru spaţiul restrîns în care este prezentată, a cunoştinţelor clasice şi moderne de endocrinologie.

Primul capitol este o introducere în endocrinologie, tratînd despre problemele generale de fiziopatologie endocrină : structura şi modul de acţiune al hormonilor, homeostaza hormonală (biosinteză, secreţie, transport, metabolizare, nevoi periferice, mecanisme de reglare). De asemenea, se discută cauzele generale ale endocrinopatiilor (privite în lumina celor mai noi date ale cercetărilor de specialitate), principiile explorărilor funcţionale şi ale terapiei generale a bolilor endocrine.

Urmează o prezentare succintă, dar foarte completă a fiziologiei şi patologiei glandelor endocrine : tiroida, cortico- şi medulosuprarenala, paratiroidele, gonadele, hipofiza, epifiza, pancreasul endocrin. Scurte capitole tratează despre serotonină şi sindromul tumorilor carcinoide. Fiecare capitol cuprinde excelente indicaţii pentru explorarea clinică, ierarhizînd probele de laborator în funcţie de complexitatea cazurilor, care necesită uneori investigaţii foarte delicate, şi specificînd interesul mai ales teoretic al unor probe. Este de remarcat informaţia deosebită în domeniul medicinii generale în capitolul despre aldosteronismul secundar.

Scanned with OKEN Scanner

Cartea mai cuprinde foarte bune puneri la punct despre obezitate, domeniu în care autorul are o cunoscută şi apreciată contribuţie proprie, şi despre stările de slăbire. Aceste capitole de patologie sînt dintre acelea de frontieră între specialităţi diverse, dar în fapt bolnavii cad de obicei în sarcina endocrinologului, aşa încît introducerea lor este bine venită într-o carte de endocrinologie.

Volumul se încheie cu două capitole foarte utile asupra endocrinologiei fiziologice şi patologice a gestaţiei şi asupra sterilităţii cuplului, probleme cu care endocrinologul este deseori confruntat.

Bibliografia este foarte selecţionată, cuprinzînd cărţile şi revistele generale care constituie referinţe fundamentale, precum şi preţioase articole de revistă dintre cele mai importante.

Cartea este deosebit de utilă atît pentru practicienii endocrinologi, cît şi pentru cei din domeniul medicinii generale.

Mariana Stan

Scanned with OKEN Scanner

ÎN ATENȚIA CITITORILOR

Pentru a face cunoscute peste hotare rezultatele cercetărilor științifice românești din domeniul medicinii interne, conducerea Academiei Republicii Socialiste România a hotărît ca — începînd din anul 1964 — paralel cu revista „Studii și cercetări de medicină internă" să apară și publicația în limbi străine : „Revue roumaine de médecine interne" (cu 6 numere pe an).

ÎN ATENȚIA AUTORILOR

Revista „Studii și cercetări de medicină internă" publică referate generale și lucrări originale cu teme de actualitate.

Autorii sînt înștiințați că, pentru prezentări de cazuri sau metode, textele nu vor depăși 3 pagini, pentru o notă științifică 5 pagini, pentru o lucrare definitivă 12 pagini și pentru o lucrare de ansamblu 20 pagini. Ilustrația textelor nu este cuprinsă în aceste norme și va fi de maximum o planșă la 4 pagini de text.

Pentru a nu întîrzia apariția lucrării, autorii sînt rugați să predea manuscrisele pentru publicare imediat după comunicarea lor, în două exemplare, dactilografiate la 2 rînduri, cu 32 rînduri pe pagină, lăsînd la stînga fiecărei pagini o margine de 4 cm. Rezumatele nu vor depăși zece rînduri dactilografiate.

REVISTE PUBLICATE ÎN EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA

STUDII ȘI CERCETĂRI DE MEDICINĂ INTERNĂ
REVUE ROUMAINE DE MÉDECINE INTERNE
STUDII ȘI CERCETĂRI DE INFRAMICROBIOLOGIE
REVUE ROUMAINE D'INFRAMICROBIOLOGIE
STUDII ȘI CERCETĂRI DE EMBRIOLOGIE ȘI CITOLOGIE
— SERIA EMBRIOLOGIE
— SERIA CITOLOGIE
REVUE ROUMAINE D'EMBRIOLOGIE ET DE CYTOLOGIE
— SÉRIE D'EMBRYOLOGIE
— SÉRIE DE CYTOLOGIE
STUDII ȘI CERCETĂRI DE ENDOCRINOLOGIE
REVUE ROUMAINE D'ENDOCRINOLOGIE
STUDII ȘI CERCETĂRI DE NEUROLOGIE
REVUE ROUMAINE DE NEUROLOGIE
STUDII ȘI CERCETĂRI DE FIZIOLOGIE
REVUE ROUMAINE DE PHYSIOLOGIE
STUDII ȘI CERCETĂRI DE ANTROPOLOGIE
ANNUAIRE ROUMAIN D'ANTHROPOLOGIE

Scanned with OKEN Scanner

V. BISMUTH, J. P. DESPREZ-CURELY, P. BOURDON și P. GROZEA

616.834—073.75

Limfografia. Tehnică, indicații și rezultate

Două domenii de predilecție explică răspîndirea rapidă a limfografiei în cîțiva ani: adenopatiile metastatice și hemopatiile. În adenopatiile metastatice, limfografia furnizează un examen precis și de mare valoare. Totuși, dacă ea descoperă ganglioni invadați, nu-i putem cere să precizeze întinderea exactă și numărul acestor ganglioni. O limfografie normală nu exclude, totuși, o invadare infraradiologică. Cu aceste limite, ea constituie un examen complementar prețios. În hemopatii, fidelitatea limfografiei pare să fie încă mult mai mare. Desigur, nu este exclus ca o limfografie negativă să corespundă unui stadiu încă inaparent al afecțiunii; dar, cum difuziunea ganglionară, adesea sistematizată, atinge deodată mai mulți ganglioni, rezultatele sînt în general mult mai precise decît în cancere.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 4, p. 291 — 301

IULIU POPESCU

616.127—008.64 :612.173.1

Alterarea echilibrului electrolitic în insuficiența cardiacă

Miocardul și musculatura decedaților în insuficiență cardiacă sînt anormal de sărace în K, P și Mg, în timp ce Na tinde să crească. Potasiul este mai scăzut în miocardul ventriculului celui mai solicitat. Se deosebesc kaliopenii prin deficit, prin depleție și pseudodepleție. Hematiile par să reflecte mai bine starea electrolitică decît dozările plasmatice. Cercetările autorilor au arătat valori medii de Na și K intraglobular mai mari la cardiaci, de multe ori concomitent cu o creștere a apei globulare și cu o dispersie a valorilor mai mari la cei grav bolnavi. Digitala schimbă raportul Na/K, cu cîștig de Na celular, mobilizează un supliment de Ca la fiecare sistolă și crește utilizarea energiei printr-o mai bună permeabilitate de membrană. Dozele toxice determină pierderi importante de potasiu.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 4, p. 311 — 321

J. H. MOYER și A. N. BREST

616.12—008.331.1—08—039.57

Hipertensiunea arterială. Nota I. Tratamentul medicamentos ambulatoriu al bolnavilor hipertensivi

Majoritatea bolnavilor cu hipertensiune diastolică moderată pînă la gravă necesită doze medicamentoase duble sau triple pentru a se obține scăderi semnificative ale tensiunii. Combinarea unui diuretic tiazidic cu hidralazina sau metildopa este deosebit de eficace la bolnavii cu tensiuni moderat crescute. Cazurile de hipertensiune gravă sau cu progresie rapidă pot necesita un tratament constînd dintr-un diuretic tiazidic, guanetidină și metildopa.

În concluzie, puțini sînt bolnavii a căror tensiune nu poate fi redusă la nivel normal printr-o alegere și o dozare judicioasă a medicației antihipertensive de care dispunem.

Combaterea eficace a hipertensiunii prin terapie medicamentoasă ameliorează considerabil prognosticul bolnavilor hipertensivi.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 4, p. 323—333

I. PAVEL, S. CÂMPEANU, N. ȘT. CHIȘIU, H. BONAPARTE, AL. PETROVICI și M. STOIAN

616.36—008.5—092.9

Considerații asupra fiziopatologiei icterului din ficatul gras

Pe baza examenului microscopic și electrono-optic al ficatului gras din diabetul zaharat și din cursul încărcării grase experimentale a iepurelui, autorii subliniază independența gravității icterului de gradul de steatoză hepatică. Icterul nefiind un simptom constant în steatoza hepatică, autorii arată că el poate surveni:

a) prin suprapunerea unei hepatite virale;

b) prin perturbarea filtrării-resorbției care dirijează secreția biliară pigmentară;

c) prin instalarea unui icter grav prin distrugere masivă a celulelor hepatice.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 4, p. 335—341

Scanned with OKEN Scanner

O. FODOR, V. COSMA, A. BAN, S. POPESCU, D. GRIGORAS, S. TRAGOR şi V. ILEA

616.342—002.44

Modificări morfofuncţionale gastrice şi duodenale în fazele evolutive ale ulcerului duodenal

Se studiază unele modificări morfofuncţionale gastrice şi duodenale în fazele evolutive ale ulcerului duodenal, pentru aprecierea factorilor locali în geneza sa. Aspectul histologic al mucoasei gastrice nu deviază nici cantitativ, nici calitativ faţă de martori. Aceleaşi modificări se constată şi în faza de acalmie, unde lipsesc edemul şi extravazarea hematiilor, semnalate în faza de activitate. Tulburările funcţionale secretorii de HCl şi pepsinogen sînt similare în ambele faze. Fenomenul vascular se comportă diferit : în faza de acalmie roşul neutru apare mai tîrziu, iar curba sa de extincţie este mai joasă ; de asemenea albumina I^{131} apare intragastric în cantitate mai redusă.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 4, p. 343—349

MIRCEA PETRESCU, FLORINA CIOBANU şi EUGENIA MIHĂILESCU

616.411—089.87—06.616.379—008.64

Diabet zaharat şi trombocitemie după splenectomie. Consideraţii patogenice

Este prezentată observaţia unei bolnave la care, după splenectomie, apar, pe de o parte, manifestări de mieloză trombocitemică cu reacţie eritrozică şi leucozică (cu cifre maxime de 3 200 000 de trombocite/mm³, 5 600 000 de eritrocite şi 14 400 de leucocite/mm³) şi, pe de altă parte, manifestări de diabet zaharat (cu o glicemie maximă de 2,50 g‰ şi o glicozurie de 30 g %).

Este discutat rolul jucat de splenectomie în apariţia trombocitemiei şi, mai ales, a diabetului zaharat, prin intermediul hipofizei şi al eliberării secreţiei de hormon somatotrop diabetogen.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 4, p. 351—356

C. VELICAN

616—002—036

Cercetări de histochimie privind rolul hidraţilor de carbon în patogenia inflamaţiei

S-a studiat pe material biopsic, necroptic şi experimental :

1) rolul hidraţilor de carbon în „leziunile histochimice" ale substanţei fundamentale ce apar în cursul inflamaţiilor, individualizîndu-se matrice : a) modificate, b) de substituţie, c) nefuncţionale ;

2) rolul hidraţilor de carbon în evoluţia leziunilor inflamatoare, evidenţiindu-se corelaţia dintre particularităţile histochimice ale matricei şi dezvoltarea procesului de fibrilogeneză ;

3) rolul hidraţilor de carbon în producerea inflamaţiei însăşi, urmărindu-se modificările interstiţiilor conjunctivovasculare apărute : a) ca urmare a creşterii cantitative a mucopolizaharidelor acide endogene ; b) ca urmare a instilării intratracheale de heparină şi acid hialuronic. Rezultatele sînt discutate în raport cu problema stadiului evolutiv lezional în care trebuie administrată terapia antiinflamatoare nespecifică.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 4, p. 357—376

G. UZA, M. CUCUIANU, I. MANASIA şi I. CRÎSNIC

616.61—008.64—036.11—073.27—06 ;616.155.391

Modificările leucocitelor şi ale timpului de liză al euglobulinelor în cursul dializei extracorporale la bolnavii cu insuficienţă renală acută

S-au urmărit leucocitele sanguine, fibrinogenul plasmatic şi timpul de liză a euglobulinelor la 21 de bolnavi cu anurie, cărora li s-au practicat în total 26 de dialize extracorporale prin rinichiul artificial tip Necker. La majoritatea bolnavilor cu insuficienţă renală acută există o reacţie mieloidă cu hiperleucocitoză şi creşterea procentului de elemente nesegmentate în sîngele periferic. Această reacţie se accentuează în cursul dializei extracorporale. La cazurile de insuficienţă renală acută se constată o creştere a fibrinogenemiei şi o prelungire a timpului de liză al euglobulinelor. În cursul dializei extracorporale se produce o activare netă a fibrinolizei, fără ca nivelul fibrinogenului plasmatic să fie influenţat. Se discută, pe baza datelor din literatură, mecanismele de producere şi implicaţiile clinice ale modificărilor umorale semnalate.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 4, p. 377—383

Scanned with OKEN Scanner

Abonaţi-vă pentru anul 1967
la publicaţiile periodice editate de
ACADEMIA REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA

- **STUDII ŞI CERCETĂRI DE MEDICINĂ INTERNĂ**
- **REVUE ROUMAINE DE MÉDECINE INTERNE**
- **STUDII ŞI CERCETĂRI DE INFRAMICROBIOLOGIE**
- **REVUE ROUMAINE D'INFRAMICROBIOLOGIE**
- **STUDII ŞI CERCETĂRI DE EMBRIOLOGIE ŞI CITOLOGIE**
  - — SERIA EMBRIOLOGIE
  - — SERIA CITOLOGIE
- **REVUE ROUMAINE D'EMBRYOLOGIE ET DE CYTOLOGIE**
  - — SÉRIE D'EMBRYOLOGIE
  - — SÉRIE DE CYTOLOGIE
- **STUDII ŞI CERCETĂRI DE ENDOCRINOLOGIE**
- **REVUE ROUMAINE D'ENDOCRINOLOGIE**
- **STUDII ŞI CERCETĂRI DE NEUROLOGIE**
- **REVUE ROUMAINE DE NEUROLOGIE**
- **STUDII ŞI CERCETĂRI DE FIZIOLOGIE**
- **REVUE ROUMAINE DE PHYSIOLOGIE**
- **STUDII ŞI CERCETĂRI DE ANTROPOLOGIE**
- **ANNUAIRE ROUMAIN D'ANTHROPOLOGIE**

Abonamentele se primesc la oficiile poştale, agenţiile poştale, factorii poştali şi difuzorii de presă din întreprinderi şi instituţii.

Scanned with OKEN Scanner

LUCRĂRI APĂRUTE ÎN EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA

N. SIMIONESCU, **Histogeneza cancerului tiroidian**, 1966, 260 p., 21,50 lei.

* * * **Omagiu lui Mihai Ciucă cu ocazia împlinirii a 80 de ani**, 1965, 487 p., 44 lei.

* * * **Omagiu lui N. Gh. Lupu cu prilejul împlinirii a 80 de ani**, 1965, 737 p., 5 pl., 64 lei.

* * * **Omagiu lui St. Gh. Nicolau**, 1965, 568 p., 48 lei.

ION CANTACUZINO, **Opere alese. Œuvres choisies**, 1965, 687 p., 44 lei.

I. POPESCU și CARMEN RACOVEANU, **Insuficiența respiratorie cronică de origine extrapulmonară**, 1965, 219 p., 22,50 lei.

VOINEA MARINESCU și COLAB., **Catecolaminele**, 1965, 473 p., 39 lei.

ST. S. NICOLAU și N. CONSTANTINESCU, **Rickettsii și rickettsioze**, 1965 803 p., 56 lei.

ALEXANDRU RĂDULESCU și CLEMENT BĂCIU, **Genunchiul** (Studiu clinic și terapeutic), 1965, 439 p., 34 lei.

O. SAGER, A. MAREȘ și V. NESTIANU, **Formația reticulată**, 1965, 359 p., 23 lei.

* * * **Le IIIème Congrès international de pathologie infectieuse Communications** (Bucarest 8—11 oct. 1962), 1964, 996 p., 53 lei.

PETRU GROZA, **Secreția și motilitatea stomacului**, 1964, 204 p., 2 pl., 12,50 lei.

Sub redacția lui N. GH. LUPU, **Limfogranulomatoza malignă**, 1964, 329 p., 8 pl., 22 lei.

TIBERIU MAROS, **Interrelațiile viscero-viscerale și neuro-viscerale ale ficatului** 1964, 204 p., 12 lei.

D. MICU, P. GROZEA, ST. MAXIMILIAN și E. MIHĂILESCU, **Punctia ganglionară în clinică**, 1964, 175 p., 18 lei.

ȘT. M. MILCU, **Terapeutica bolilor endocrine**, 1964, 947 p., 1 pl., 61 lei.

ALFRED D. RUSESCU, R. PRIȘCU, M. GEORMĂNEANU, V. STĂNESCU și I. FLOREA, **Timusul**, 1964, 251 p., 26 lei.

I. P. „Informația" — c. 3392

4 3833

Lei 10.—

studii și cercetări de MEDICINĂ INTERNĂ

5

TOMUL 7

1966

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA

ST. ȘI CERC. DE MED. INT., T. 7, NR. 5, P. 395—552, BUCUREȘTI, 1966

Scanned with OKEN Scanner

COMITETUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil adjunct: — I. BRUCKNER, membru corespondent al Academiei Republicii Socialiste România

Membri:
- — ACADEMICIAN A. MOGA
- — ACADEMICIAN I. ENESCU
- — ST. BERCEANU
- — MARCELA ZAMFIRESCU-GHEORGHIU
- — V. RUNCAN
- — P. GROZEA

Secretar de redacție: — D. MICU

Prețul unui abonament anual este de 60 lei.

În țară, abonamentele se primesc la oficiile poștale, agențiile poștale, factorii poștali și difuzorii de presă din întreprinderi și instituții.

Comenzile de abonamente din străinătate se primesc la CARTIMEX, București, Căsuța poștală 134—135 sau la reprezentanții săi din străinătate.

REVISTA APARE DE 6 ORI PE AN

Manuscrisele, cărțile și revistele pentru schimb, precum și orice corespondență se vor trimite comitetului de redacție pe adresa:

BUCUREȘTI
Șoseaua Ștefan cel Mare nr. 19
telefon: 11.13.70

Scanned with OKEN Scanner

STUDII ŞI CERCETĂRI DE MEDICINĂ INTERNĂ

Tomul 7 — 1966 — nr. 5

Număr festiv cu prilejul sărbătoririi
„Centenarului Academiei"

SUMAR

Pag.

I. BRUCKNER, 100 de ani de cercetare ştiinţifică românească în domeniul medicinii interne 397

* * * Contribuţia Institutului de Medicină Internă la progresul medicinii româneşti 407

CERCETĂRI CLINICE, TERAPEUTICE ŞI EXPERIMENTALE

N. GH. LUPU, I. BRUCKNER şi V. RUNCAN, Consideraţii privind procesele de cronicizare a hepatitelor epidemice 415

A. MOGA, R. VLAICU şi I. ORHA, Contribuţii la studiul relaţiilor dintre hipertensiunea arterială, ateroscleroză şi alte boli asociate 431

I. ENESCU, V. TACU şi O. HODAN, Electroliţii din plasma sanguină în diferitele stadii ale insuficienţei cardiace 441

T. SPÂRCHEZ, CARMEN OPROIU, S. TACORIAN, CORNELIA DRAGONCEA, GABRIELA APOSTEANU, ALEXANDRINA VÎNTU şi ELIZA MARINESCU, Modificări biochimice, morfologice şi histochimice în sindromul de malabsorbţie primitivă 453

I. PAVEL, S. CÂMPEANU, H. BONAPARTE, AL. PETROVICI şi M. STOIAN, Aspecte electronomicroscopice ale comunicărilor intercelulare hepatice 457

O. FODOR şi STELA URCAN, Cercetări privind relaţia dintre grupul sanguin şi starea secretorie a substanţelor de grup în problema eredităţii ulcerului duodenal 461

ŞT. BERCEANU, IOANA RĂILEANU, ORTANSA STROESCU şi D. MOMICEANU, Cercetări asupra semnificaţiei modificărilor morfologice ale celulelor limforeticulare din explantul de ganglion limfatic reumatoid în cultura *in vitro* 465

V. CIOBANU, MIHAELA PAPILIAN şi MARIA GHEORGHIU, Acţiunea stimulantă a alergiei tuberculoase asupra activităţii reumatogene a alergiei streptococice. (Date experimentale) 469

M. CONSTANTINEANU, M. STEINBACH, P. HARNAGEA, VIORICA DOBREANU-ENESCU şi SANDA TEODORINI, Semnificaţia undelor T înalte în cercetările epidemiologice privind cardiopatia coronariană 473

CARMEN GEORGESCU, Cercetări privind interacţiunea dintre factorul reumatoid şi dezoxiribonucleotide la bolnavii cu boli de colagen 479

ST. CERC. MED. INT. T. 7, NR. 5, P. 395–552, BUCUREŞTI, 1966

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

P. GROZEA, R. GEIB, ELENA SIGHETEA, MARIANA GOCIU, ILEANA DĂNCESCU, ŞT. BERCEANU, Tratamentul bolii Hodgkin cu vincaleucoblastină şi metilhidrazină (Notă preliminară) 483

V. LĂZĂRESCU şi C. MIRON, Valoarea dispensarizării în urmărirea procesului de vindecare sau de cronicizare a hepatitei epidemice 489

N. MĂRCUŞ, Cercetări privind tulburările secretorii gastrice şi pancreatice în unele hepatopatii cronice 493

D. MICU, ŞTEFANIA MAXIMILIAN, EUGENIA MIHĂILESCU, C. MIRON, ORTANSA STROESCU şi V. RUNCAN, Semnificaţia limfocitelor fluorescente sanguine din unele boli cronice (Studiu la microscopul cu lumină fluorescentă) 497

A. PAPPO şi G. STOICA, Rezultate şi perspective în cercetarea proteinelor din bila umană 501

I. GR. POPESCU, R. PĂUN, T. GHEORGHIU, CORNELIA OLARU, C. G. IOTA şi C. MOLNER, Alergia la polen în unele regiuni din Republica Socialistă România 505

IULIU POPESCU, M. CONSTANTINEANU şi RODICA VOINESCU, Electroliţii eritrocitari în insuficienţa cardiacă 509

P. POPESCU, A. MIHAIL, F. POPA, AL. IOAN, L. GHERASIM, X. PETRESCU şi B. THEODORESCU, Primul acces de angor, modalitate clinică a iminenţei de infarct 513

CARMEN RACOVEANU şi ILEANA DĂNCESCU, Factori serologici în pneumopatia cronică obstructivă 517

T. ROXIN şi H. BUJAR, Contribuţii radiologice la studiul limfogranulomatozei maligne mediastinale 521

D. SDROBICI, C. BONA, H. BONAPARTE, R. PIEPTEA şi I. PAVEL, Studiul variaţiilor cantitative ale catecolaminelor din ţesutul adipos la obezi în post absolut 525

MARIANA STAN, CARMEN RACOVEANU şi GRAZZIELA NICOLAU, Cercetări asupra funcţiei tiroidiene în pneumopatia cronică obstructivă 529

GH. STOICA, ŞT. BERCEANU, N. GINGOLD şi P. GROZEA, Relaţii structurale între fragmentele moleculare obţinute prin clivajul enzimatic al γG-globulinei normale şi unele globuline patologice de tip G 533

C. VELICAN şi SORINA RADU, Histochimia mucopolizaharidelor acide în leziuni incipiente de ateroscleroză 539

MARCELA ZAMFIRESCU-GHEORGHIU, C. VLĂDESCU, IOANA RĂILEANU, ŞT. BERCEANU, EUGENIA MIHĂILESCU şi D. MICU, Contribuţii la studiul activităţii enzimatice a leucocitului leucozic 543

RECENZII 547

Scanned with OKEN Scanner

100 DE ANI DE CERCETARE ŞTIINŢIFICĂ ROMÂNEASCĂ ÎN DOMENIUL MEDICINII INTERNE

DE

I. BRUCKNER

Academia Republicii Socialiste România sărbătoreşte 100 de ani de la fundarea sa. În această lungă perioadă de timp, Academia a încurajat şi a promovat cercetări ştiinţifice în numeroase domenii, între care medicina a ocupat întotdeauna un loc important.

În cele ce urmează se urmăreşte a se prezenta succint contribuţia română la dezvoltarea ştiinţei medicale în domeniul medicinii interne. O deosebită dificultate întîmpină această încercare din însăşi delimitarea domeniului modern al medicinii interne şi din modificarea treptată a limitelor lui în cursul ultimei sute de ani. O dată cu începutul secolului nostru, dezvoltarea progresivă şi impetuoasă a ramurilor cu caracter fundamental ale medicinii, ca şi tehnicizarea progresivă a explorării bolnavului, a dus la acumularea de cunoştinţe din ce în ce mai numeroase, cunoştinţe teoretice şi practice care, în totalitatea lor, sînt imposibil de acumulat pentru toate domeniile medicinii interne în acelaşi grad de un singur om. A apărut astfel, impusă de progresele ştiinţifice, necesitatea specializării, a ruperii din cadrul clinicii medicale a numeroase ramuri legate de un anume aparat sau sistem de organe, ca : pneumologia, cardiologia, gastroenterologia, hematologia, endocrinologia, sau de o anume boală, ca ftiziologia, oncologia, reumatologia, sau legate de anume metode terapeutice, ca balneofizioterapia. În cadrul acestor specialităţi sînt pe cale de apariţie subspecialităţi. Este astfel naturală întrebarea : ce rămîne şi ce este astăzi medicina internă? Nu este aici locul de a răspunde acestei importante întrebări a medicinii moderne, problemele medicinii interne rămîn însă punctul de plecare al celor mai multe cercetări de laborator în studiul patologiei omului şi în acelaşi timp, domeniul medicinii interne rămîne cîmpul principal de aplicare şi mai ales de integrare a cunoştinţelor noi ce rezultă din studiul analitic al morfologiei şi fiziologiei normale şi patologice a celulelor, organelor şi sistemelor de organe şi al interrelaţiilor dintre organismul uman şi factorii de mediu înconjurător cu acţiune patogenă.

Printre primele lucrări ştiinţifice medicale ce s-au făcut cunoscute în străinătate prin valoarea lor deosebită, trebuie amintită contribuţia lui Nicolae Kalinderu, fost membru corespondent al Academiei Române

ST. CERC. MED. INT., 1966, T. 7, NR. 5, P. 397–406

şi al Academiei franceze de medicină. Memoriile sale prezentate la congresele internaţionale de dermatologie şi sifiligrafie de la Paris şi Viena priveau lepra. În aceste lucrări, Kalinderu dovedeşte, pe bază de minuţioase observaţii, contagiozitatea leprei ca mijloc de transmisiune, care în acel moment era pusă în balanţă cu ereditatea bolii, susţine posibilitatea pătrunderii germenilor prin pielea intactă, propune un test-diagnostic nou, bazat pe căutarea bacilului Hansen în lichidul obţinut prin vezicatorii, şi de asemenea propune izolarea în condiţii umanitare a bolnavilor. Sînt de amintit de asemeni observaţiile sale clinice susţinute de documente anatomopatologice, publicate în 1884, în care dovedeşte existenţa la adult a unor forme de meningită tuberculoasă cu evoluţie foarte lentă, caracterizate prin tulburări psihice.

Contemporan cu Kalinderu a activat, ca profesor de materie medicală, terapie şi arta de a formula, generalul Zaharia Petrescu. Este bine cunoscută şi a provocat îndelungi dezbateri în literatura medicală internaţională metoda originală de tratament a pneumoniei cu doze masive de digitală. Această metodă nu a fost înlocuită în practica medicală decît de apariţia sulfonamidelor.

Printre clinicienii ce au succedat lui N. Kalinderu, un loc de frunte ocupă figura profesorului Ion Nanu-Muscel. Deosebitele sale calităţi de pedagog, dragostea şi bunătatea deosebită cu care se apleca asupra omului suferind, căldura cu care îmbrăţişa tineretul studios, ce în mare număr îi urmărea vizita zilnică în Spitalul Colţea, i-au creat renumele de cel mai mare clinician şi dascăl din acel timp în ţara noastră, de şef incontestat al şcolii de medicină internă română în primul sfert al acestui veac. În discursul pronunţat cu ocazia retragerii de la catedră, Ion Nanu-Muscel spunea : „Eu am fost în lunga mea carieră mai mult un profesor de practică medicală". Extraordinara sa activitate didactică şi spitalicească şi această ultimă autoapreciere umbresc însă contribuţia profesorului I. Nanu-Muscel în domeniul progresului ştiinţific. Pentru a ilustra importanţa activităţii sale ştiinţifice sînt de amintit două lucrări. În prima, publicată în anul 1905 şi modest intitulată *Contribuţii la studiul pneumopatiilor pneumococice atenuate*, Ion Nanu-Muscel, cu un ascuţit spirit ştiinţific, arată că încadrarea nosologică a congestiilor pulmonare rămîne obscură „din lipsa noţiunii de cauzalitate, singurul criteriu care ar putea decide asupra naturii maladiei". Pentru a rezolva această problemă, întreprinde cercetări folosind mijloacele bacteriologiei şi epidemiologiei şi ajunge la concluzia că aşa-numitele congestii pulmonare nu sînt decît manifestări ale infecţiei pneumococice şi nu maladii autonome, aşa cum vor mai fi descrise încă mulţi ani după aceasta în literatura medicală. Adaugă însă cu prudenţă : „Admiţînd originea pneumococică a congestiilor pulmo-

nare, nu avem pretenţia de a susţine că pneumococul este singurul microorganism capabil de a produce aceste pneumopatii"... întrucît... „manifestări clinice cu aparenţă identică pot fi produse de microbi diferiţi", întrevăzînd astfel descoperirea pneumopatiilor virotice, ce alcătuiesc un domeniu important de cercetare a pneumologiei moderne. O altă publicaţie a profesorului Ion Nanu-Muscel care trebuie amintită este cea privind *Icterul prin spasm al sfincterului lui Oddi*, lucrare ce introduce patologia funcţională în sfera tubului digestiv în ţara noastră.

Un loc de frunte în medicina română a primelor trei decenii ale acestui secol a ocupat Anibal Teohari, a cărui activitate ştiinţifică susţinută a pus bazele cercetărilor de fiziologie şi fiziopatologie clinică în ţara noastră în domeniul patologiei digestive şi balneoterapiei. Opera ştiinţifică a lui Teohari aduce contribuţii importante la patrimoniul medical universal, în domeniul histopatologiei şi al terapiei experimentale. În lucrarea sa inaugurală, intitulată *Structura fină a celulelor glandulare în stare patologică*, medaliată de Facultatea de medicină din Paris, Teohari aduce un aport original la studiul modificărilor de structură ale celulelor secretorii gastrice şi renale în stare patologică şi la rolul sistemului nervos în menţinerea troficităţii acestor celule, studiind modificările mucoasei gastrice produse de secţiunea nervului vag. Anibal Teohari realizează în Institutul „Babeş" şi apoi în Spitalul Brîncovenesc un laborator de medicină experimentală, în care va urmări în tot cursul vieţii sale, antrenînd în cercetare numeroşi elevi, acţiunea farmacologică a apelor minerale din ţara noastră şi a numeroase medicamente. În acest laborator foloseşte metodele experimentale imaginate de Pavlov. Studiază acţiunea asupra secreţiei gastrice şi secreţiei biliare, a acidului clorhidric, a sărurilor de sodiu, a peptonei etc. Prin cercetarea în laborator a activităţii apelor minerale din ţara noastră, Teohari este creatorul balneologiei ştiinţifice româneşti. Sînt binecunoscute şi au avut răsunet mondial cercetările sale privind acţiunea apelor de la Slănicul Moldovei şi dovedind acţiunea diferită asupra secreţiei gastrice a izvoarelor apropiate în acelaşi teritoriu geografic. Precursor al mecanismului de producere a bolilor prin autoagresiune, Teohari întreprinde în anul 1906 cercetări ce foloseau seruri gastrotoxice, în care urmăreşte modificările histologice şi de secreţie ale mucoasei gastrice. A descris tetania viscerală, insistînd asupra rolului ionului de calciu în tulburările funcţionale ale tubului digestiv. În domeniul clinicii, Teohari priveşte organismul uman ca un tot şi apreciază în mod real rolul în patologie al sistemului nervos. Este caracteristică în această privinţă aprecierea pe care o face asupra colopatiei mucomembranoase, mărturisind: „Este dificil de a lua poziţie în ce priveşte patogenia acestei boli. Am rămas totuşi cu

impresia că bolnavii atinşi de colită mucomembranoasă sînt mari nevropaţi şi probabil primitiv, nu ca urmare a resorbţiei intestinale". Cercetările experimentale şi experienţa clinică ale lui Teohari sînt rezumate în principala sa operă ştiinţifică, intitulată modest *Tratat elementar de terapeutică*. Acest tratat, rezultat al unei munci susţinute de 30 de ani, constituie un model valoros a ceea ce trebuie să fie o carte de terapeutică, cuprinde date verificate personal de autor în laborator, terapeutica este legată de farmacodinamie şi de patogenia fiecărei boli, încheagă în mod fericit cele mai noi date etiologice cu observaţia clinică, pune în serviciul terapiei clinice farmacologia experimentală.

La Facultatea de medicină din Iaşi a activat în acelaşi timp profesorul Emanoil Riegler. Excepţional pregătit în domeniul chimiei biologice, a influenţat dezvoltarea pe linia fiziopatologică a învăţămîntului clinic din Iaşi. Lucrările sale cele mai însemnate cuprind metode originale pentru dozarea acidului fosforic, a iodului şi a cuprului în lichidele biologice, cercetări privind catalaza sanguină, chimia fiziologică şi patologică a urinei umane.

Creatorul şcolii medicale din Cluj este, fără îndoială, Iuliu Haţieganu, care a bazat solida şcoală pe care a creat-o pe legătura strînsă dintre clinică şi fiziopatologie, dintre medicina curativă şi cea preventivă şi care a dezvoltat patologia de corelaţie. În activitatea sa ştiinţifică, profesorul Haţieganu a întreprins lucrări originale în domeniul patologiei digestive şi al aparatului respirator. A propus proba de explorare a funcţiei hepatice bazată pe eliminarea indigo-carminului, a descris valoarea diagnostică a citologiei lichidului duodenal, semnul leucocitozei limfocitare în tumorile suprarenale. A individualizat aspecte noi de patologie, ca : hepatita septică lentă, tromboza auriculară progresivă, hiposistolia cerebrală, domenii în care are asigurată prioritatea în literatura medicală universală.

Tot în Cluj s-a făcut cunoscută activitatea profesorului Goia pentru bogatul material clinic şi de laborator strîns în problema infecţiei de focar, demonstrînd importanţa acesteia în boala reumatică şi în alte domenii ale patologiei.

Reprezentantul cel mai de seamă al clinicii medicale româneşti rămîne profesorul Daniel Danielopolu, primul dintre profesorii de medicină internă din Bucureşti format în întregime la această facultate. Dubla sa formare — de om de laborator şi de clinician — i-a permis să dezvolte o activitate vastă şi complexă, bazată pe concepţii proprii şi originale, care au avut ca ţel să realizeze unitatea dintre clinică şi fiziopatologie.

Observaţiile clinice şi cercetările de laborator l-au condus să propună o teorie originală şi cuprinzătoare asupra mecanismului de echi-

librare a funcțiilor întregului organism. Lucrările sale de început privesc terapia insuficienței cardiace. În primul deceniu al acestui secol, Frankel introduce în terapeutica insuficienței cardiace strofantina. Metoda propusă de Frankel producea însă grave accidente mortale. Danielopolu examinează mecanismul acestor accidente și descoperă în 1909 cea mai bună posologie a strofantinei, pe care o numește metoda dozelor fracționate, metodă unanim acceptată apoi de toți cardiologii.

În anul 1919 publică o amplă monografie, bazată pe studiul a peste 600 de cazuri de tifos exantematic, document științific al epocii, în care, pe lîngă datele clinice ce caracterizează această epidemie istorică, descrie o serie de observații originale rezultate din cercetări de laborator.

În anul 1920 este numit profesor de clinică medicală la Facultatea de medicină din București și organizează clinica din Spitalul Filantropia, în care realizează, pentru prima dată în țara noastră, un laborator de fiziologie umană și fiziologie experimentală, unul din primele laboratoare de acest gen din lume, alăturat unei clinici. În acest laborator, care a constituit nucleul Institutului actual de fiziologie normală și patologică al Academiei Republicii Socialiste România, institut ce îi poartă numele, Danielopolu a lucrat pînă la sfîrșitul vieții.

În cercetările sale integrînd în organism aparatul cardiovascular, studiază reflexele vegetative și realizează probe originale pentru aprecierea reactivității, ca : proba atropinei și ortostatismului, proba sinocarotidiană, proba la efort, proba oculoviscerală, proba ortoclinostatică, proba la adrenalină.

Interesat de mecanismul de producere a reflexelor viscerale, aprofundează în cercetări experimentale căile de transmisiune și studiază în adîncime anatomia și fiziologia sistemului nervos vegetativ, asupra căruia publică mai multe monografii.

Din marele număr de cercetări experimentale și observații de clinică realizate de Danielopolu trebuiesc amintite studiile privind durerea viscerală, rolul cercului reflex vicios în patologie cu explicarea producerii anginei de piept, a accesului astmatic, a crizei de migrenă și a accesului de epilepsie.

Plecînd de la accesul de astm, a dovedit experimental, pentru prima dată în literatura medicală, rolul acetilcolinei în producerea fenomenelor anafilactice. Dintre rezultatele cu caracter aplicativ, trebuie amintite : tratamentul reumatismului poliarticular cu doze masive de salicilat asociat bicarbonatului de sodiu (1923), tratamentul anginei de piept prin neurotomie suprastelară pentru suprimarea cercului reflex presor (1924), tratamentul hipertoniei arteriale prin splanhnicosolarectomie, prima idee de terapie chirurgicală prin intervenții asupra sistemului nervos vegetativ în literatura medicală mondială.

Scanned with OKEN Scanner

Opera lui Danielopolu poate constitui un nesecat izvor de inspiraţie pentru cel ce caută mecanismele de producere a fenomenelor patologice.

Între creatorii de şcoală medicală din ţara noastră, un loc cu totul deosebit îl ocupă regretatul N. Gh. Lupu, academician, profesor de clinică medicală, director al Institutului de terapeutică şi apoi al Institutului de medicină internă, pe care l-a creat. Cu o solidă formaţie de cercetător în marile probleme de medicină experimentală, dobîndită în Institutul „Dr. I. Cantacuzino", şi continuînd şcoala naţională de morfologie creată de Victor Babeş, N. Gh. Lupu a introdus în studiul medicinii clinice cercetarea medicală complexă, pe baze morfologice moderne şi pe baza explorării funcţionale dinamice. În concepţia sa, boala apare ca o consecinţă a unor cauze complexe, care afectează funcţiile şi structurile intime ale organelor, într-o fază latentă preclinică şi apoi într-o fază lezională.

Începîndu-şi cariera de cadru didactic superior în calitate de conferenţiar de patologie generală, apoi ca profesor de anatomie patologică, N. Gh. Lupu a păstrat în toată lunga sa activitate de profesor şi de om de ştiinţă o puternică amprentă de cercetător de laborator în domeniul morfologiei şi bacteriologiei. Înzestrat cu o excepţională putere de sesizare a esenţialului în complexitatea fenomenelor biologice, a fost un maestru al diagnosticului clinic şi un maestru al lecţiilor clinice făcute la patul bolnavului.

Avînd tot timpul pe primul plan, ca o adîncă necesitate interioară, rezolvarea marilor probleme ale patologiei umane, cercetarea ştiinţifică pe care a introdus-o în domeniul medicinii interne s-a caracterizat prin abordarea integralistă a fenomenelor biologice, care se intercondiţionează în cadrul unităţii morfologice şi funcţionale a organismului. De aceea, opera sa de cercetare, începută cu primele studii originale asupra morfologiei tifosului exantematic, asupra patologiei sanguine, s-a continuat prin cercetări extensive şi în profunzime în mai toate domeniile mari ale medicinii interne. În scleroza pulmonară a descris morfologia particulară şi mecanismele sclerozei neprofesionale; în boala reumatismală, partizan al concepţiei infecto-alergice, a elaborat o clasificare unitară şi a întreprins o serie întreagă de cercetări experimentale asupra patogeniei infecto-alergice a poliartritei cronice evolutive. În domeniul hepatitei cronice, al aterosclerozei, al alergiei viscerale, în cadrul Clinicii medicale Colentina şi apoi în cadrul institutului, împreună cu colaboratorii săi, a adîncit aspectele de etiopatogenie, de morfopatogeneză, de diagnostic, de tratament curativ şi profilactic. Multe din rezultate se bazează pe anchetele în teren urmărite ani de zile. Preocupările sociale ale lui N. Gh. Lupu se recunosc şi în metodologia cercetărilor sale tocmai prin

urmărirea atentă a condițiilor de mediu social în patologie, în care ancheta epidemiologică în teren rămîne importantă pentru sesizarea stadiilor incipiente de cronicizare a bolilor.

Concepția profilactică a investigațiilor și a terapeuticei, cristalizată în organizarea Institutului de medicină internă al Academiei, este de asemenea încă o latură a legăturii patologiei umane cu condițiile de mediu și de viață socială.

Practica științifică și socială a lui N. Gh. Lupu în medicină a fost formulată în poziția sa teoretică asupra medicinii interne ca profesiune medicală integralistă și ca știință. Faptul că ultimul congres internațional de medicină internă, la care a avut o contribuție deosebită, a înscris ca tematică principală integralismul în medicina internă dovedește înalta înțelegere pe care a dat-o N. Gh. Lupu științei medicale a timpului nostru.

Larga și complexa sa activitate rămîne înscrisă în școala de medicină, pe care a format-o prin crearea și orientarea Institutului de medicină internă și prin numeroasele monografii redactate, ca rezultate ale cercetărilor proprii, dintre care citäm pe cele din ultimii ani : *Sclerozele pulmonare*, *Boala reumatismală*, *Limfogranulomatoza malignă*.

Cercetările științifice întreprinse în țara noastră pînă în momentul eliberării patriei au fost realizate în ciuda a numeroase greutăți materiale, a unei înzestrări necorespunzătoare a laboratoarelor, în condițiile indiferenței conducerii de stat. Stă mărturie în această direcție amintirea tuturor celor care au lucrat în acea epocă. Nu voi cita decît două asemenea mărturii. În prefața unui volum de lucrări, publicat în anul 1934 și realizat în clinica profesorului Ioan Nanu-Muscel, se arată că : „Pentru a obvia carenței statului, profesorul Ion Nanu-Muscel nu a încetat de a pune în joc relațiile sale personale, de a apela la caritatea prietenilor săi bogați și a bolnavilor înstăriți". Iar Danielopolu, în raportul privind tradițiile materiale ale științelor medicale din țara noastră, prezentat în 1952 la Sesiunea lărgită a Secției științelor medicale a Academiei R.P.R., arată că : „Guvernele din trecut s-au dezinteresat complet de problemele de sănătate publică și de stimularea cercetării științifice, nu au valorificat opera deschizătoare de drumuri, nu le-au oferit condiții favorabile dezvoltării activității lor creatoare".

Situația materială a cercetării științifice în țara noastră s-a schimbat radical o dată cu eliberarea patriei. Dezvoltarea științei, a culturii, apărarea sănătății au devenit parte integrantă a planului și a construcției de stat. Cu sprijinul statului au apărut institute științifice cu profiluri diferite, ce aparțin Academiei Republicii Socialiste România sau Ministerului Sănătății și Prevederilor Sociale. În domeniul medicinii interne au fost create Institutul de medicină internă, Secția medicală a Centrului

de biologie generală şi aplicată din Iaşi, Institutul de cercetări medicale din Cluj al Academiei Republicii Socialiste România şi institutele de balneofizioterapie şi de hematologie ale Ministerului Sănătăţii şi Prevederilor Sociale. Aceste institute constituie puternice baze materiale, la care se adaugă numărul mare de catedre de specialitate din cele cinci institute de învăţământ superior medical. La nivelul acestor baze activează în domeniul cercetării ştiinţifice un mare număr de cercetători, între care foarte mulţi tineri.

Importanţa acordată cercetării ştiinţifice în zilele noastre reiese în mod strălucit din locul pe care aceste probleme îl ocupă în raportul şi dezbaterile celui de-al IX-lea Congres al Partidului Comunist Român, precum şi din importantele fonduri alocate în planurile cincinale pentru finanţarea cercetărilor.

Multiple domenii ale medicinii interne au făcut în aceşti ani obiectul de cercetare a cadrelor şcolii româneşti de medicină. În domeniul bolilor aparatului cardiovascular, al aterosclerozei şi hipertensiunii arteriale, trebuie să reamintim cercetările privind epidemiologia aterosclerozei întreprinse în regiunea Cluj de colectivul condus de acad. A. Moga şi în Bucureşti şi Dobrogea de colectivul Institutului de medicină internă. Aceste cercetări permit a trage concluzii preţioase asupra legăturii dintre mediu şi boală şi vor contribui la lămurirea etiologiei acestei boli cu caracter degenerativ, cauză principală de mortalitate a epocii noastre. Cercetări originale privind expresia electrocardiografică, gradientul ventricular şi aspectele vectocardiografice ale modificărilor cordului în urma aterosclerozei coronariene au fost publicate de şcoala de medicină internă din Iaşi, condusă de acad. I. Enescu. Starea de preinfarct miocardic şi influenţa factorului meteoropatologic asupra bolii coronariene au fost studiate cu atenţie în clinica şi sub conducerea acad. B. Theodorescu; infarctul miocardic, clinica şi tratamentul său au fost descrise pe un mare număr de cazuri de acad. C. Iliescu. De asemenea, în ultimii ani, în ţara noastră au fost prezentate rezultate originale ce precizează rolul autoagresiunii în boala hipertonică, modificările ionice în insuficienţa cardiacă, modificările umorale în ateroscleroză.

În domeniul bolilor aparatului respirator, trebuie amintite numai cercetările efectuate în problema sclerozei pulmonare, a emfizemului obstructiv şi a bronşitei cronice în clinică şi laborator de acad. N. Gh. Lupu şi colaboratorii săi, care au dovedit rolul patogen al fumatului. Răsunetul afecţiunilor cronice ale aparatului respirator asupra cordului au fost studiate din punct de vedere hemodinamic şi vectocardiografic de şcoala medicală din Iaşi, condusă de acad. I. Enescu.

În domeniul bolilor aparatului digestiv au fost realizate numeroase progrese privind explorarea funcţională prin metode radiologice, endo-

scopice, bioptice, enzimatice în special în ce priveşte tulburările de malabsorbţie, stomacul operat, boala ulceroasă. Bolile ficatului, mai ales hepatita acută virotică şi hepatita cronică consecutivă acesteia, au făcut obiectul de cercetare a numeroase colective pe tot cuprinsul ţării, care au relevat importanţa problemei, aspectele clinice ale bolii, modificările morfologice, umorale, enzimatice şi modificările funcţionale întîlnite la nivelul altor organe, şi au precizat terapia acestor boli şi complicaţiilor lor. A fost propusă o teorie originală asupra mecanismului de producere a icterelor prin leziuni ale parenchimului hepatic.

În ce priveşte bolile rinichiului, a fost descrisă o maladie nouă, nefropatia endemică, maladie evoluînd cu insuficienţă renală cronică cu caracter endemic şi familial.

Bolile aparatului hematopoetic fac obiectul de studiu a numeroşi cercetători, printre care trebuie citat colectivul Institutului de medicină internă, ce a realizat observaţii originale în domeniul clasificării aspectelor citochimice şi al terapiei reticulozelor maligne. De asemenea, sînt de relevat cercetările originale realizate în Institutul de hematologie privind explorarea şi terapia anemiilor hemolitice.

În domeniul bolilor reumatice au fost publicate rezultate a numeroase cercetări privind rolul infecţiei de focar, al streptococului şi al alergiei microbiene. A fost adoptată o clasificare a bolilor reumatice, au fost studiate modificările umorale şi imunitare în reumatismul acut şi colagenoze, au fost realizate progrese în domeniul terapiei medicamentoase şi prin mijloace balneare şi fizice.

În domeniul bolilor de nutriţie, pe lîngă studiul dezechilibrelor nutritive şi al acţiunii lor asupra altor sisteme, au fost determinate necesităţile nutritive în diferite condiţii de muncă, variaţiile regionale ale alimentaţiei şi relaţiile lor cu patologia, au fost puse bazele luptei contra diabetului şi obezităţii.

După cum reiese din această succintă expunere, numeroase colective răspîndite pe toată suprafaţa ţării muncesc cu sîrg în domeniile medicinii interne. Cercetarea ştiinţifică, puternic sprijinită de stat, este coordonată de foruri centrale. Sînt realizate astăzi în ţara noastră condiţii ce permit a se prevedea dezvoltarea încă mai înfloritoare a cercetării ştiinţifice în domeniul medical.

Scanned with OKEN Scanner

CONTRIBUȚIA INSTITUTULUI DE MEDICINĂ INTERNĂ LA PROGRESUL MEDICINII ROMÂNEȘTI

Încă din secolul trecut, medicina internă a fost considerată ca una dintre disciplinele cele mai pline de necunoscute şi, ca urmare, dintre cele mai dificile. Roadele muncii celor ce i s-au dedicat au înscris cu greu contribuţii substanţiale la progresul general al medicinii universale.

Cu prilejul centenarului Academiei, se cuvine să amintim că în ţara noastră reprezentanţi de seamă ai medicinii interne, ca profesorii Teohari, Bacaloglu, Nănu-Muscel, Danielopolu, Haţieganu, Tudoranu şi alţii, alături de un număr de colaboratori, au marcat, în cadrul Academiei sau în afara acesteia, prin activitatea lor, perioade de realizări unanim recunoscute ca strălucite faţă de cele pe care le-au găsit la preluarea îndatoririlor lor medicale.

În ceea ce îl priveşte, Institutul de medicină internă îşi începe activitatea în 1949, o dată cu organizarea Academiei Republicii Populare Române, întîi sub denumirea de „Colectiv de medicină curativă", ce devine apoi „Institutul de terapeutică". Sub titulatura actuală funcţionează din 1960. În ultimii ani, Institutul de medicină internă a înregistrat o largă dezvoltare, ca urmare a volumului mare de probleme ce-i revin. Prin sprijinul acordat de forurile conducătoare ale ţării noastre, la începutul anului 1963 şi-a mărit posibilităţile de activitate prin intrarea în funcţiune a unei noi unităţi cu caracter profilactic. Aceasta aducea posibilitatea de îngrijire profilactică a mai multor tipuri de boli din domeniul medicinii interne, alături de condiţiile anterior existente, cuprinzînd servicii clinice şi o mare diversitate de laboratoare, printre care amintim pe cele de histologie, histocitochimie, biochimie, enzimologie, imunologie, culturi de ţesuturi, radiologie, alergie, electrofiziologie şi altele.

De la începutul activităţii sale, urmînd tradiţia de cercetare medicală din ţara noastră, Institutul de medicină internă se înscrie pe drumul deschis în Academie de iluştri cercetători din diferitele domenii ale patologiei clinice, ca Gh. Marinescu în neurologie, Teohari în medicina internă şi terapeutică sau Danielopolu în medicină şi fiziopatologie. Cu o solidă pregătire de cercetător format în Institutul „Dr. I. Cantacuzino", continuînd şcoala naţională de morfologie creată de Victor Babeş, fostul director al Institutului de medicină internă, regretatul academician Lupu a introdus în studiul medicinii clinice cercetarea complexă, bazată pe investigaţii morfologice moderne şi pe explorări funcţionale dinamice. De-a lungul anilor, împreună cu colaboratorii săi din Clinica medicală şi apoi din Institutul de medicină internă, a abordat capitolele cu cele mai actuale probleme ale medicinii interne, ca scleroza pulmonară, hemopatiile maligne, boala reumatismală, alergia viscerală, hepatita cronică, hipertensiunea arterială şi ateroscleroza.

ST. CERC. MED. INT., 1966, T. 7, NR. 5, P. 407–414

Scanned with OKEN Scanner

Datorită progreselor terapeutice, bolile acute nu mai ridică astăzi preocupări majore în medicina internă. De aceea, cercetarea științifică în Institutul de medicină internă s-a axat mai ales pe studiul bolilor cronice.

În acest sens s-au efectuat studii asupra mecanismelor de cronicizare din cadrul unor boli cu largă răspîndire în mase, ca ateroscleroza, hipertensiunea arterială, pneumoconiozele neprofesionale, hepatita cronică, alergia viscerală și reumatismul. De asemenea s-a aprofundat studiul proceselor de malignizare în cadrul proliferării cronice reactive a sistemului reticulohistiocitar.

Ținînd cont că aceste procese de cronicizare evoluează în timp cu alterări din ce în ce mai pronunțate ale țesutului conjunctiv, cu perturbări ale sistemului de apărare și dereglări ale diferitelor metabolisme, o atenție specială s-a acordat studiului histochimic al stadiilor incipiente din dezvoltarea procesului de scleroză, studiului alterării hematopoiezei și apariției proceselor imune, precum și studiului leziunilor biochimice ale sistemelor metabolice și enzimatice.

Necesitatea cercetării complexe a fenomenelor patologice la om a impus ca linia cercetărilor din Institutul de medicină internă să aibă în majoritate un caracter mixt, fundamental și aplicativ.

Expunerea în general succintă a rezultatelor izvorîte dintr-o asemenea conduită va scoate în evidență latura biologică generală fundamentală și latura medicală aplicativă a cercetărilor întreprinse. Caracterul original al multora dintre ele permite înscrierea de jaloane importante pentru progresul medicinii românești și, în oarecare măsură, și pentru cel al medicinii din lumea întreagă.

În ce privește *hemopatiile maligne*, cazuistica Institutului de medicină internă se poate spune că este una din cele mai bogate existente în literatura medicală. Ea se datorește faptului că academicianul Lupu a arătat în activitatea sa medicală o atracție deosebită pentru problemele hematologiei, în mare parte necunoscute acum 3—4 decenii.

În cadrul cercetărilor clinice și de laborator, o preocupare constantă a existat pentru efectul citostaticelor asupra celulelor maligne, pentru apariția rezistenței la citostatice și instalarea paraliziei imunologice.

Urmărirea dinamică a unor aspecte histo- și citochimice ale perturbării activității anumitor enzime, ca și a comportamentului diferitelor globuline patologice, a dus la formularea a numeroase concluzii originale privitoare la diagnosticul, patogenia și terapeutica hemopatiilor maligne.

Astfel, evidențierea citochimică a acidului ribonucleic în ganglionii cu leziuni de limfogranulomatoză malignă a oferit argumente în favoarea etiologiei inflamatorii a acestei boli. Cercetarea comportamentului aceluiași acid nucleic cu ajutorul microscopiei fluorescente a mărit posibilitățile de diagnostic ale punctiei ganglionare în limfosarcomatoză. Studiul glicogenului celular în diferiți ganglioni patologici a arătat că prezența acestuia într-un procent mai mare de 1% dintre limfocite nu poate fi considerată decît ca un test de hiperactivitate celulară. Utilitatea investigațiilor citoenzimatice s-a dovedit mai ales în domeniul leucozelor acute sau cronice acutizate. Astfel, apariția unor enzime oxidative în celulele reticulohistiocitare indică o evoluție rapidă și constituie un indiciu pentru conduita terapeutică. Cercetarea activității unor enzime, ca suc-

cindehidrogenaza, lacticodehidrogenaza și glucozo-6-fosfatdehidrogenaza, a permis obținerea de noi date pentru cunoașterea mai profundă a profilului enzimatic prezentat de celula leucozică.

Perturbări noi imunologice au fost evidențiate în limfogranulomatoza malignă, în reticulosarcomatoză și limfosarcomatoză. Sînt de reținut mai ales rezultatele obținute cu privire la structura antigenică a gamaglobulinei 7S. Studiile au arătat că fragmentul S este antigenic eterogen. În ce privește proteina Bence-Jones, s-a constatat de asemenea că ea poate conține mai mulți determinanți antigenici. În cadrul altor investigații imunochimice privitoare la specificitatea antigenică a unor proteine tisulare, s-au decelat în splina umană normală 6 componenți antigenici, care nu au fost găsiți în plasma neconcentrată. S-a dovedit important și studiul coagulogramei, ca și cel al fibrinogenului, care au arătat modificări particulare îndeosebi în cursul limfogranulomatozei maligne și al diferitelor forme de reticuloze.

Studiindu-se condițiile apariției și evoluției hemopatiilor maligne, s-a încercat determinarea modificărilor structurale antigenice ale leucocitelor leucemice umane. S-au demonstrat o specificitate antigenică în limfocitele și celulele leucemice din leucozele cronice și o slabă antigenicitate în leucoblaștii leucozelor acute.

În cultura primară de celule, s-a constatat posibilitatea de adaptare a elementelor figurate hematopoietice normale printr-un proces de „dediferențiere și simplificare" enzimatică. Fenomenul de citofagie a fost observat chiar între celulele normale ale aceluiași organ hematopoietic, avînd altă semnificație decît „emperipolesis" descrisă numai la animalele sensibilizate specific.

În cadrul *bolilor cardiovasculare și respiratorii* s-au adus de asemenea numeroase contribuții valoroase. În hipertensiunea arterială esențială, plecînd de la observațiile clinice ale academicianului Lupu, care remarca o incidență crescută a hipertensiunii arteriale la bolnavii cu scarlatină în antecedente, s-a arătat rolul infecției streptococice în patogenia unor anumite forme de boală.

Studiul dereglărilor hemodinamice în cursul hipertensiunii arteriale a relevat o strînsă corelație între stadiul evolutiv al bolii și tipul perturbării hemodinamice.

Modificările hemodinamice au mai fost cercetate și pentru înțelegerea corelației dintre hipertensiunea arterială și ateroscleroză. Datele obținute contrazic ideea unei patogenii unice a acestor două afecțiuni.

În ateroscleroză s-a acordat o atenție deosebită problemelor de epidemiologie. Este în curs un studiu longitudinal în Delta Dunării pe o colectivitate izolată de pescari, în alimentația cărora predomină peștele marin. Corolarul terapeutic al acestor cercetări a fost introducerea în tratamentul dietetic al tulburărilor metabolismului lipidic a unor produse alimentare bogate în grăsimi nesaturate (scrumbia de Dunăre proaspătă și conservată). Cu ajutorul lor s-au obținut scăderi evidente ale colesterolemiei, precum și clarificarea de seruri lactescente.

Au fost descrise mecanismele de adaptare-apărare ale aparatului respirator, reglarea lor nervoasă și hormonală în patogenia sclerozelor pulmonare. S-a semnalat în mod special rolul histaminei în patogenia a

numeroase tipuri de fibroză pulmonară. S-a stabilit relația acesteia cu sinteza și acumularea mucopolizaharidelor, ca și a colagenului. S-a demonstrat experimental acțiunea antisclerogenă a antihistaminicelor de sinteză în cursul dezvoltării variatelor tipuri de fibroze pulmonare.

În cadrul cercetărilor axate pe insuficiența respiratorie de origine extrapulmonară, s-au urmărit insuficiențele respiratorii datorate tulburărilor survenite în geneza stimulilor respiratori, în dinamica actului respirator și în transportul gazelor respiratorii către sîngele arterial.

La emfizematoși s-au urmărit funcțiile tiroidiană și gonadică, observîndu-se pe plan clinic o componentă hipotiroidiană. Experimental s-a constatat creșterea celulelor conjunctive încărcate cu acid hialuronic din interstițiul pulmonar, sub influența tiroidectomiei.

Studiile întreprinse pentru cunoașterea numeroaselor dereglări produse de *hepatita cronică* post hepatită virotică au scos în evidență următoarele :

Cercetarea specificității anticorpilor circulanți antițesut hepatic a permis semnalarea a peste 10 compuși proteici, care nu există în serul sanguin normal, unii dintre ei fiind însă comuni splinei și ficatului. Explorarea proteinelor biliare a dus la decelarea a aproximativ 10—12 componenți proteici.

Cercetări hematologice, citologice și citochimice au relevat leziuni de diferite intensități situate la nivelul celor trei serii hematopoietice, în special în formele severe și evolutive ale hepatitei cronice. S-a mai descris și prezența în proporții diferite a unor limfocite circulante și intrahepatice intens fluorescente, indicatoare ale unor procese imunologice cu semnificație încă incomplet elucidată.

Investigarea metabolismului acidului oxalic a arătat frecvența tulburărilor survenite la acest nivel, exprimate îndeosebi prin hiperoxalemie și hiperoxalurie.

Cercetările histochimice cu privire la dezvoltarea fibrozei hepatice, ca și cele ce au urmărit cunoașterea structurii ganglionilor hipertrofiați din hilul hepatic al acestor bolnavi, și-au dovedit valoarea lor diagnostică și prognostică.

Din punct de vedere terapeutic s-a arătat că numai un tratament complet și aplicat în mod sistematic în cure repetate de 45—50 de zile la fiecare trei luni, timp de 12-18 luni, reușește să oprească evoluția formelor comune de hepatite cronice în aproximativ 50 % din cazuri și uneori să le facă să regreseze pînă la stări de fibroză reziduală aparent indicativă. Formele severe de hepatită cronică cer tratamente mai lungi, de 2—3 ani. Se subliniază necesitatea unor „tratamente sanatoriale" prelungite și repetate.

Cercetări experimentale care au utilizat diferite asociații vitaminice, enzimatice (citocrom C, hepatocatalaza, DPN) și hormonale în atenuarea leziunilor provocate de tetraclorura de carbon, au arătat superioritatea asociației vitaminei B_{12} cu hormoni corticosteroizi în doze mari.

Examinarea convalescenților și a foștilor bolnavi de hepatită epidemică a demonstrat că numai o dispensarizare totală, activă și prelungită timp de 5 ani poate constitui condiția unei reale urmăriri a procesului de vindecare a hepatitei și a depistării precoce a recidivelor sau a cronicizării bolii.

Pe mai multe mii de bolnavi internați sau veniți la consultații, ca și pe cei existenți în incinta unor întreprinderi industriale ori agricole din

orașul și regiunea București, s-au efectuat numeroase cercetări *alergologice*. Au fost studiați mai ales cultivatori de tutun și ricin, precum și lucrători din fabrici și depozite de tutun, mari silozuri, fabrici de alimente pentru păsări, stațiuni de sericicultură și ateliere de instrumente muzicale de lemn. Nu mai puțin interes a existat și pentru bibliotecari și cadrele sanitare care mînuiesc antibiotice.

În vederea acestor cercetări s-au întocmit fișe, speciale, s-au pus la punct și introdus în practică metode moderne (histaminemia cantitativă, testul de provocare bronșică și digestivă, anafilaxia cultivată pasivă, degranularea bazofilelor, aglutinarea hematiilor tanate, metoda de precipitare în gel a lui Ouchterlony etc.), s-au folosit alergeni străini și s-au preparat alergeni indigeni (extracte de ricin, de tutun, de lemn exotic și numeroase alte extracte de polenuri, alimente, prafuri de casă, de moară, de bibliotecă etc.).

S-a întocmit harta alergologică a regiunii București. S-au redactat protocoale cu indicații precise pentru serviciile de protecție a muncii din diferite întreprinderi.

În ce privește *boala reumatismală*, concepția academicianului Lupu s-a cristalizat încă din perioada anterioară înființării Institutului de medicină internă. Continuîndu-și activitatea în cadrul actualului institut, colectivul de reumatologie a obținut o serie întreagă de noi rezultate, dintre care menționăm fundamentarea rolului alergiei complexe în patogenia leziunilor reumatismale, un model experimental de leziune reumatoidă și de endocardită verucoasă, analiza calitativă a fibrinogenului în cursul reumatismului cu demonstrarea originii periferice a creșterii sale, prevenirea experimentală a endocarditei anticoagulante, interpretarea anumitor modificări de tip imunologic din ganglionii limfatici ai poliartritei cronice evolutive (P.C.E.), argumentarea înrudirii imunologice dintre P. C. E. și boala Hashimoto și a participării tiroidei la procesul reumatoid, studiul tulburărilor metabolismului monopeptidic în P. C. E., prepararea unei particule de latex românesc pentru diagnosticul de laborator al factorului reumatoid (în colaborare cu Institutul politehnic), introducerea testului de polimerizare a fibrinogenului și a titrării anticorpilor antimiocard, elaborarea, cu ajutorul Comisiei pentru reumatism din Ministerul Sănătății, a unei clasificări nosologice necesare medicilor practicieni și stabilirea unei codificări terapeutice.

În prezent, colectivul se orientează spre studiul mecanismelor imunopatogenetice intime, îndeosebi către semnificația gamaglobulinogenezei și evaluarea sa terapeutică, cum ar fi utilizarea de antimetabolice în colagenozele grave.

Un loc important a ocupat în tematica de cercetare științifică a Institutului de medicină internă *biologia procesului de scleroză*. Ideea cercetării „pneumoconiozelor neprofesionale", termen introdus pentru prima oară în literatura de specialitate de către Institutul de medicină internă, s-a impus observației academicianului Lupu datorită numărului impresionant de mare de bronșite cronice și de scleroemfizeme pulmonare în etiologia cărora cel mai frecvent se întîlnesc fumul de tutun, praful de stradă și pulberile industriale. Prin investigații experimentale, anatomoclinice și de teren, ce au înmănuncheat studii efectuate pe aproximativ 100 000 de persoane, s-a demonstrat existența unui tip special de fibroză pulmonară prin inhalare de fum de tutun. Aceasta a fost semnalată pentru prima dată în literatura

medicală universală sub denumirea de „scleroză pulmonară tabagică". Existența unui tip special de fibroză pulmonară produsă prin inhalarea de praf de stradă s-a constatat că apare în special la copiii născuți și crescuți în zonele de impurificare maximă din jurul surselor de poluare industrială.

Cercetările de laborator întreprinse în domeniul silicozei au arătat că minerii, care lucrează în zonele de concentrație maximă a pulberilor, prezintă, imediat după începerea muncii în subteran, o creștere lentă și continuă a silicemiei, care după doi ani depășește de 3—4 ori valorile inițiale la același individ. Pe baza acestor rezultate s-au introdus în literatură termenii de „hipersilicemie presilicotică" și de „silicoză inaparentă", care evoluează ca o toxemie generală, fără modificări radiologice pulmonare.

În ultimii ani au fost dezvoltate în special investigațiile privind rolul mucopolizaharidelor și glicoproteinelor în morfogeneza procesului de scleroză. S-a urmărit în mod deosebit evidențierea modificărilor reversibile.

Pe fracția glucidică a reticulinei și membranelor bazale, s-a axat un amănunțit studiu histochimic, care a demonstrat că, sub aspectul aparent normal al impregnației argentice, aceste structuri prezintă variații în funcție de vechimea rețelei, organul studiat, diferitele zone topografice ale aceluiași organ și particularitățile funcționale ale diferitelor grupe celulare.

În cadrul cercetărilor privind patogenia procesului de fibroză au mai fost urmărite modificările produse de concentrațiile nefiziologice de mucopolizaharide acide.

A fost acordată o atenție deosebită și problemei semnificației funcționale a mastocitelor în procesul de scleroză. Lucrările efectuate au introdus în literatura medicală noțiunea de „mastocit experimental", obținut printr-o metodă inedită, ca urmare a instilării intratraheale de heparină. De asemenea s-a demonstrat existența de mastocite antracotice, precum și a modulației mastocitare a macrofagelor și a anumitor elemente reticulohistiocitare, realizîndu-se stări reversibile de încărcare mucopolizaharidică.

O contribuție deosebită la progresul medicinii românești a înscris Institutul de medicină internă și prin animarea, susținerea, organizarea sau realizarea unor publicații și manifestări științifice.

Datorită tradiției de muncă, precum și imboldului primit din partea conducerii țării, atît prin reorganizarea și dezvoltarea institutului, cît și prin pregătirea de calitate a cadrelor, a fost posibilă obținerea unor rezultate valoroase, concretizate în 14 monografii și 437 de articole publicate în periodicele „Buletinul științific al Academiei R. P. R.", „Probleme de terapeutică", „Medicina internă", „Studii și cercetări de medicină internă", „Revue Roumaine de Médecine Interne" și în alte periodice de specialitate din țară și de peste hotare. Menționăm că ultimele două publicații apar sub îngrijirea Institutului de medicină internă și că ele au înregistrat în ultimii cinci ani de apariție un avînt deosebit, exprimat într-o largă răspîndire atît în țară, cît și în străinătate, ceea ce a permis difuzarea rezultatelor obținute într-un cerc larg de cititori. Este suficient să amintim că, în cadrul schimbului internațional de publicații, „Revue Roumaine de Médecine Interne" este trimisă la 450 de instituții de cercetare și învățămînt medical din 60 de țări de pe glob.

Rezultatele acestor cercetări au fost prezentate și la diferite manifestări științifice din țară sau străinătate. Astfel, Institutul de medicină internă

Scanned with OKEN Scanner

a organizat, singur sau în colaborare cu alte instituții, șapte manifestări științifice, și anume : Primul Congres național de medicină internă (20—23 mai 1964), Simpozionul național cu tema „Indicațiile și limitele chimioterapiei antiinfecțioase (14—17 decembrie 1960), „Conferința națională de hematologie (5—7 octombrie 1961), Simpozionul cu tema „Electroforeza pe hîrtie în medicină și biologie" (23—25 octombrie 1961), Simpozionul cu tema „Insuficiența pulmonară" (24—26 mai 1962), Simpozionul „Hepatita cronică consecutivă hepatitei epidemice" (29—31 octombrie 1962) și Simpozionul cu tema „Astmul bronșic" (10—12 decembrie 1964).

Din anul 1960 și pînă în prezent cercetătorii institutului au participat și la alte 37 de manifestări științifice organizate în țară, unde au prezentat 70 de lucrări, între care rapoarte și comunicări.

În ce privește participarea la congresele de peste hotare, trebuie menționat că au fost înscrise cu regularitate lucrări la manifestările stiințifice cu un profil apropiat problemelor de studiu ale institutului. Uneori, participarea a fost solicitată de către organizatori și au fost transmise invitații speciale fie pentru a prezenta rapoarte, fie pentru a lua parte la discuții la masă rotundă. Astfel citățm : congresele internaționale de medicină internă, de hematologie, de alergologie, de reumatologie, de boli cardiovasculare. În total, în perioada 1960—1965 au fost înscrise la 44 de manifestări științifice de peste hotare 100 de lucrări și au participat 17 cercetători ai institutului. Este de reținut că în prezent 18 cercetători ai Institutului de medicină internă sînt membri ai unor societăți internaționale de specialitate, ca Societatea internațională de medicină internă, Societatea internațională de hematologie, Academia europeană de alergie, Liga europeană contra reumatismului, Societatea internațională de gastroenterologie etc.

În stadiul actual al dezvoltării protecției sanitare după eradicarea sau scăderea accentuată a morbidității bolilor acute din țara noastră, trebuie subliniat că problemele de sănătate publică majore sînt legate de morbiditatea crescută a unor boli cronice de mare gravitate. Statisticile actuale ale Ministerului Sănătății și Prevederilor Sociale relevă că morbiditatea și mortalitatea pentru bolile inflamatorii și degenerative cronice cardiovasculare este cea mai mare, după care urmează morbiditatea bolilor neoplazice și ale tubului digestiv, mai ales afecțiunile sclerogene hepatice. Problemele importante de cercetare în domeniul acestor boli cronice incită cercetătorii științifici la găsirea mijloacelor de depistare a stadiilor precoce de cronicizare, de prevenire și tratare la timp, înainte de a deveni ireversibile. Pentru asemenea obiective cu caracter aplicativ practic în problemele de sănătate publică, Institutul de medicină internă, propune un plan de cercetare, prin care să aprofundeze cîteva din aspectele principale ale mecanismelor etiopatogenice considerate în prezent ca centrale în determinarea proceselor de cronicizare.

Întrucît instalarea bolilor cronice pare evident a fi o consecință a anumitor dereglări ale relațiilor de apărare a organismului întreg, în viitor se vor aborda pentru studiu mecanismele care constituie obiectivul a trei probleme mari de cercetare :

1. Tulburările metabolice și relațiile cu procesele sclerogene care stau la baza afecțiunilor predominant sclerozante, ca : ateroscleroza, ciroza hepatică și scleroza pulmonară.

2. Reacțiile de imunitate și de geneză a gamaglobulinelor, care intervin în instalarea și autoîntreținerea bolilor alergice cu răsunet visceral și a bolilor țesutului mezenchimal, și reumatismale în special.

3. Dereglările citoimunologice de adaptare și semnificația lor în proliferările reactive și maligne ale sistemului reticulohistocitar, precum și în formele de trecere dintre acestea.

Aceste probleme vor necesita extinderea și aprofundarea unor cercetări cu caracter fundamental din domeniul biochimiei, morfopatologiei, histochimiei, citologiei și imunoserologiei. De asemenea vor fi larg utilizate explorări funcționale ce implică tehnici superioare pentru elucidarea mecanismelor intime patogenice, de a căror rezolvare depinde stabilirea unor directive practice aplicabile în diagnosticul și tratamentul precoce al bolilor cronice grave.

Faptele succint expuse conturează contribuția pe care Institutul de medicină internă a înscris-o la realizarea progresului medicinii românești. Alături de alte instituții de specialitate similară, străduind pe drumurile luminoase deschise, va căuta prin specialiștii săi să mărească continuu patrimoniul științei medicale românești și universale.

Scanned with OKEN Scanner

CONSIDERAŢII PRIVIND PROCESUL DE CRONICIZARE A HEPATITELOR EPIDEMICE

DE

N. GH. LUPU, I. BRUCKNER şi V. RUNCAN

616.36—002.2

Autorii fac o expunere sintetică privind factorii şi mecanismele care condiţionează procesul de cronicizare a hepatitei epidemice, utilizînd datele din literatură şi experienţa personală asupra hepatitelor cronice şi cirozelor posthepatitice observate în clinică, în policlinică şi în teren în ultimii 15 ani. Se fac consideraţii critice privind rolul agentului infecţios, al reactivităţii organismului şi al factorilor medico-sociali implicaţi în patogeneza hepatitelor cronice şi cirozelor. Se discută concepţiile patogenice curente şi se expune opinia proprie asupra stadiului actual al problemei.

Hepatitele cronice şi cirozele consecutive hepatitei epidemice reprezintă astăzi, prin frecvenţa şi severitatea lor, la adulţi, ca şi la copii, un obiectiv important al ocrotirii sănătăţii publice.

Date din diferite ţări, precum şi din ţara noastră, în special acele rezultate din urmărirea prin dispensarizare adecvată şi prelungită a foştilor bolnavi de hepatită epidemică, ca şi acelea rezultate din explorările laparoscopice şi prin biopuncţiile hepatice, arată creşterea evidentă a numărului de hepatite cronice şi ciroze posthepatitice, respectiv tendinţa relativ frecventă spre evoluţie cronică a hepatitelor virale.

Problema factorilor determinanţi şi a celor favorizanţi ai cronicizării hepatitelor virale a preocupat, pe mulţi cercetători (6), (8), (23), (30), (34), (36), (41), (66), iar faptele aduse şi ipotezele emise constituie clarificări şi orientări interesante, dar încă insuficiente pentru a consolida o teorie valabilă asupra patogenezei hepatitelor cronice şi cirozelor.

Observaţiile noastre, ca şi ale colectivelor respective, din clinică şi din teren ne-au arătat tot mai mult aspectele complexe ale procesului de cronicizare a hepatitelor virale şi lacunele existente în înţelegerea lor şi ne-au permis să desprindem unele aspecte problematice actuale.

Studiile noastre epidemiologice, clinice, biologice şi histologice se referă la peste 1 000 de bolnavi cu hepatite cronice şi la circa 400 de bolnavi cu ciroze posthepatitice, observaţi în ultimii 15 ani în Institutul de medicină internă şi în Clinica medicală de la Spitalul „Dr. I. Cantacuzino", precum şi la circa 3 000 de foşti bolnavi de hepatită epidemică, urmăriţi timp îndelungat în policlinică şi în teren. Rezultatele acestor cercetări au fost prezentate în lucrări analitice anterioare. În cele ce urmează vom analiza unele aspecte

Scanned with OKEN Scanner

privind procesele de cronicizare a hepatitelor epidemice, aşa cum reies din experienţa noastră şi din datele din literatură.

În cronicizarea hepatitelor epidemice joacă rol :

A. Factorii etiopatogenici propriu-zişi, respectiv: 1) agentul infecţios ; 2) reactivitatea organismului ; 3) factorii de mediu asociaţi, întîmplători, care pot influenţa fie factorul infecţios, fie reactivitatea organismului.

B. Factorii medico-sociali, respectiv condiţiile inadecvate de diagnostic, profilaxie şi tratament.

A. FACTORII ETIOPATOGENICI AI CRONICIZĂRII HEPATITELOR EPIDEMICE

1. Agentul infecţios. Virusurile hepatitice

Nu dispunem astăzi de date suficiente pentru a preciza rolul jucat de agentul infecţios în evoluţia spre cronicizare a hepatitelor virale, dar el nu poate fi subestimat, fiind factorul determinant al bolii acute şi posibil implicat în boala cronică.

a) Se cunosc *mai multe virusuri hepatitice* : umane, canine, murine. Rolul virusurilor umane şi rolul omului ca sursă principală de contagiune sînt indiscutabile.

Cîteva cazuri de hepatite acute, apărute la om în condiţii epidemiologice particulare şi care aveau în biopuncţiile hepatice respective incluziuni de tip Rubart caracteristice hepatitelor canine (Verlinde—Olanda, Tareev şi Nazaretian—U. R. S. S.) ridică problema unor hepatite umane de origine animală (antropozoovirozã ?). Faptele observate au rămas izolate, dar ele merită a fi reţinute şi urmărite atît în ce priveşte agentul infecţios, cît şi eventualul vector al contagiunii, pentru clarificarea existenţei acestor contagiuni, a frecvenţei lor şi a repartiţiei lor geografice.

b) Se cunosc *mai multe tulpini ale virusului hepatitic uman* cu caractere antigenice şi serologice diferite. Este cunoscută de asemenea concepţia lui St. Nicolau asupra variabilităţii virusurilor hepatitice (57).

Mulţi autori, ca Smetana, Neefe, Gallacher, Havens ş. a., cred că epidemile cu hepatite uşoare, ca şi epidemiile cu hepatite severe şi urmate în procente ridicate de cronicizare, s-ar datora variatelor tulpini şi virulenţe ale virusului în cauză. Este posibil ca unele *tulpini slab antigenice*, care nu suscită măsuri suficiente de apărare antiinfecţioasă, precum şi unele *tulpini intens patogene*, care produc leziuni severe, să condiţioneze forme prelungite şi cronice de hepatită.

Sînt cunoscute epidemiile de hepatite icterice severe şi care au lăsat sechele hepatice pînă la 50% din cazuri, descrise de Bergstrand în Suedia (1927—1928), de Th. Müller în Elveţia (1947), de Björneboe în Danemarca (1944), de Tareev şi Malkina în U.R.S.S. (1950), de Wahi şi Arova în India (1952) şi de Levrat în Franţa (1963). H. Kalk nu acordă vreun rol variaţiilor de virus în cronicizarea bolii.

c) *Calea de pătrundere a virusului în organism* se arată a influenţa evoluţia infecţiei virale. Astfel, *hepatitele de inoculare*, şi în special *hepatitele posttransfuzionale* (sînge sau plasmă), sînt arătate de mulţi autori a trece mai frecvent în forme cronice (17), (22), (58), (72), (75).

Observaţiile noastre (7), (69), ca şi cele ale lui W. Siede, Sh. Sherlock, V. Oldershausen, O. Fodor, M. Voiculescu ş. a., pledează pentru rolul fa-

vorizant al căii de inoculare în geneza hepatitelor cronice şi cirozelor consecutive. Este foarte probabil ca infecţiile virale să fie mai masive pe această cale, iar indivizii perfuzaţi să fie mai sensibili prin însăşi boala care a reclamat transfuzia.

Această posibilitate de cronicizare a hepatitelor devine mai evidentă dacă se ţine seama de numărul mare al hepatitelor posttransfuzionale anicterice, subclinice, decelate astăzi prin creşterea transaminazelor serice şi prin controlul bioptic. Frecvenţa hepatitelor anicterice este în raport direct cu numărul transfuziilor primite şi este apreciată de la 8—18% din transfuzaţi de Hampers la Philadelphia, de la 10—22% de Creutzfeld L în R.F.G., urcînd pînă la 64% după Shimizu şi Kittamotu în Japonia. Evoluţia anictérică sau frustă a acestor hepatite face ca ele să rămînă nerecunoscute şi netratate şi ele pot astfel evolua spre forme cronice.

Frecvenţa mare a transfuziilor de sînge, cu sau fără indicaţii certe, şi existenţa purtătorilor sănătoşi de virus reclamă noi cercetări în această direcţie.

d) *Persistenţa virusului în organism*, în ficat şi în alte ţesuturi, după trecerea fazei acute, ar condiţiona persistenţa leziunilor, recăderile şi recidivele bolii şi ar determina astfel cronicizarea.

Infecţiozitatea fragmentelor bioptice de la bolnavi cu hepatite cronice, semnalată de Neefe Jr. şi de Schneider şi Taylor, hepatitele virale provocate de perfuzii de sînge de la cirotici descoperiţi tardiv, descrise de Creutzfeldt, ca şi unele mici epidemii de hepatită apărute în jurul unor convalescenţi de hepatită epidemică sau în jurul unor forme evolutive de hepatite cronice şi ciroze, descrise de E. M. Tareev, de Cernova şi Borisenko, de Pecenenko ş. a., fac probabilă persistenţa virusului în organism după hepatită, ca şi reactivările episodice ale virusului la o parte din foştii bolnavi. Virusul persistă în special în hepatitele de inoculare, în care nu s-ar stabili o imunitate puternică.

Ciroza a fost concepută de mult ca o boală infecţioasă de L. V. Popov (1892) şi alţi autori; ei invocau în sprijin alura evolutivă a bolii cu stări subfebrile, agravări subacute, recidive icterice, hepatosplenomegalie şi adenopatii.

La cîine, vizon şi şoarece s-au descris hepatite cronice cu virus activ timp îndelungat. În sensul persistenţei virusului a fost interpretat şi efectul citopatogen al serului de la bolnavi cu hepatită cronică activă asupra culturilor în strat monocelular de celule Detroit-6 (test Rath-Cole). Persistenţa leziunilor din unele hepatite timp de 1—2 ani cu caracterele din faza acută (hepatite acute persistente) a fost concepută în acelaşi sens. Virusul ar persista în special în foliculii limfocitari intralobulari existenţi în unele hepatite cronice active (Spätknötchen).

Observaţiile noastre, ca şi ale altor autori (43), (81), privind frecvenţa cronicizării hepatitelor acute evoluate cu recăderi sau recidive pot fi aduse în sprijinul acestei concepţii patogenice, în măsura în care s-ar dovedi existenţa virusului în leziunile episoadelor evolutive respective.

Există astăzi o tendinţă de a acorda persistenţei virusului un rol major în cronicizarea hepatitelor virale. Neefe Jr., A. H. Bagenstoss, St. Nicolau, E. M. Tareev, N. Mansurov, I. Gavrilă ş. a. sprijină concepţia persistenţei virusului şi a rolului acesteia în progresivitatea bolii. Hepatita cronică şi criza posthepatitică ar fi astfel boli virale cronice. Nu cred în intervenţia virusului în procentul de cronicizare şi în evoluţia cronică a bolii M. Popper, H. Wepler, H. A. Kühn iar W. Siede exprimă rezerve.

Scanned with OKEN Scanner

Argumente demonstrative lipsesc. În special nu ştim în ce proporţie şi în ce condiţii se realizează cronicizarea persistenţei virusului. E un fapt obişnuit sau excepţional? Posibilităţile actuale reduse de a cultiva virusurile hepatitice umane nu permit încă tranşarea acestor aspecte etiologice.

e) În fine, se poate discuta *eventualitatea modificării calităţilor antigenice şi patogenice ale virusului* sub influenţa medicaţiei cortizonice, aplicată în faza acută a bolii, întrucît unele date de observaţie clinică arată o frecvenţă de 4-7 ori mai mare a recăderilor bolii în loturile tratate cu cortizon faţă de loturile tratate fără aceşti hormoni (27).

Datele de mai sus, deşi izolate şi incomplete, fac totuşi probabilă intervenţia agentului infecţios în evoluţia hepatitei spre cronicizare, dar importanţa reală a acestei intervenţii rămîne o problemă de viitor.

2. Factorul teren. Reactivitatea generală şi hepatică

Hepatita cronică poate fi privită fie ca urmare a unui agent infecţios intens patogen, la care organismul normoreactiv reacţionează adecvat, fie ca urmare a unui stimul infecţios obişnuit într-un organism hiperreactiv. E probabil ca ambele condiţii să fie întrunite la unii bolnavi.

Reactivitatea organismului faţă de stimulul infecţios prin procese generale şi locale este puţin cunoscută. Ea apare complexă, multilaterală şi variabilă pusă în evidenţă sau sugerată de multe fapte de observaţie clinică şi experimentală.

OBSERVAŢII CLINICE

a) Un prim factor al cronicizării hepatitelor virale este *evoluţia bolii în faza acută*, reprezentînd interrelaţia primă dintre agentul infecţios şi reactivitatea organismului.

Datele noastre clinice-statistice (69), ca şi datele altor autori (3), (30), (42), (69), (78), (81) arată că *hepatitele acute severe, hepatitele acute cu icter prelungit* sau *cu icter colostatic*, precum şi *hepatitele cu recăderi icterice sau anicterice*, trec mai frecvent spre cronicitate decît hepatitele comune. Extensia şi intensitatea mai mare a leziunilor hepatice, deseori de tipul atrofiei acute sau subacute, împiedică vindecarea anatomică şi conduc spre fibroze benigne sau — mai des — spre forme cronic evolutive. Observaţia arată că multe hepatite cronice şi ciroze sînt continuarea directă a bolii acute (35), (44), (78).

De asemenea, *formele fruste sau anicterice* ale hepatitei epidemice sînt arătate a genera hepatite cronice (81) probabil prin faptul că deseori ele rămîn necunoscute şi respectiv netratate.

După datele noastre şi a altor autori, 30—50% din hepatitele cronice nu au icter în antecedente. Ele sînt concepute cu hepatite cronice primitive, deşi tabloul lor clinic, biologic şi histologic nu poate fi deosebit de acela al hepatitelor cronice posticterice. În condiţiile epidemiologice actuale şi ca urmare a decelării frecvente a hepatitelor anicterice prin determinări enzimatice în cadrul unor focare epidemice, credem că multe din hepatitele cronice aparent primitive sînt în realitate consecutive unor hepatite virale fruste sau anicterice.

b) Alte fapte de observaţie arată *frecvenţa mare în antecedentele bolnavilor cu hepatite cronice şi ciroze posthepatitice de variate afecţiuni infecţioase sau dismetabolice.*

Scanned with OKEN Scanner

Într-un studiu comparativ (69) făcut pe două loturi de foşti bolnavi de hepatită epidemică -- un prim lot de hepatite evoluate spre cronicizare şi un alt lot de hepatite vindecate —, am găsit în antecedentele primului lot frecvenţa semnificativ mai crescută a malariei, tuberculozei pulmonare, bolii ulceroase, infecţiilor de focar, dispepsiilor intestinale şi colitelor decît în lotul hepatitelor vindecate.

Date similare au adus : I. Gavrilă privind hepatita prelungită şi tuberculoza pulmonară ; A. L. Measnikov, N. P. Razenkov, V. I. Ioffé, L. Q. Fomina privind rolul antecedentelor intestinale ; Beliaeva, Jirasek şi Gregor asociaţia dintre hepatitele grave şi boala ulceroasă ; Gherman şi V. V. Papilian rolul luesului şi tuberculozei active în cronicizarea hepatitei ; N. Markoff, S. Siegmund ş.a. influenţa agravantă a infecţiilor de focar.

Aceste afecţiuni anterioare favorizează evoluţia spre cronicizare a hepatitei virale, în special cînd *sînt încă active, evolutive,* respectiv cînd coexistă cu hepatita acută.

Împreună cu A. Păunescu-Podeanu şi cu C. Strat, credem în *importanţa terenului reactiv preexistent* în evoluţia nefavorabilă a hepatitei virale.

S-au semnalat, de asemenea, influenţele nefavorabile asupra evoluţiei hepatitei acute, în special la copii, provocate de *complicaţiile infecţioase* survenite în cursul bolii acute, ca furunculoza, amigdalita acută, infecţiile gripale. K. Beckman, B. Kuznețova, S. Bruckner, Sciupek ş. a. au adus observaţii demonstrative.

Dispunem de mai multe observaţii de hepatite cronice persistente sau severe, care s-au ameliorat clinic şi biologic după extirparea amigdalelor cronice inflamate, după tratarea infecţiilor genitale sau după corectarea tulburărilor digestive. Rolul reactivităţii imunologice, specifice sau nespecifice, apare evident în agravarea evoluţiei hepatitei şi în cronicizarea ei.

c) Sînt, de asemenea, fapte de observaţie citate deseori în literatură, verificate şi de noi, privind rolul favorizant al cronicizării jucat de infecţiile ce survin în convalescenţa bolii, ca şi de eforturile fizice premature, de abaterile alimentare din această fază a bolii (6), (23), (43).

d) Severitatea unor hepatite acute la femei tinere (2), (46), ca şi la epoca pubertăţii şi menopauzei (50), cînd ele pot lua aspectele grave ale atrofiei acute sau subacut-cronice hepatice şi cu evoluţie deseori cirogenă, ridică problema rolului jucat de *dezechilibrele endocrine* în patogeneza hepatitei cronice. Observaţiile clasice privind frecvenţa cirozelor la bărbaţi, cu aspecte de hipotiroidism şi de hipogonadism, descrise de Cvostek, sau a cirozelor din cursul bolii Basedow sugerează intervenţia terenului endocrin în evoluţia spre cronicitate a hepatitei acute şi în persistenţa leziunilor cronice.

e) Rolul factorilor *nutriţionali-metabolici* în regresiunea sau cronicizarea hepatitelor este arătat de multe observaţii clinice.

Autorii germani au descris hepatitele severe şi cirozele la prizonierii repatriaţi (*Heimkehrer Hepatitis*) (35), la care subnutriţia, dezechilibrele nutriţionale şi carenţele protidovitaminice sînt invocate a fi jucat rol important.

E cunoscută de asemenea evoluţia gravă a hepatitelor icterice la copii africani subnutriţi. Atahanov a descris frecvenţa cirozelor în Uzbekistan la o populaţie cu alimentaţie predominant hidrocarbonată şi săracă în proteine. Turchetti a făcut observaţii similare de hepatite evoluate spre ciroze în populaţiile subnutrite din Sicilia. H. Thaler crede că în aceste

ciroze nutriţionale intervine foarte frecvent infecţia virală, care face ca ficatul gras să evolueze spre ciroză.

Noi am observat evoluţia severă a hepatitei acute cu icter prelungit sau recidivant şi cu transformare în hepatite cronice la *tineri, consumatori de cantităţi moderate zilnice de vin sau ţuică* şi fără tare organice sau cauze evidente provocatoare. Fie direct, fie prin intermediul modificărilor de digestie şi de metabolism intermediar, alcoolul favorizează cronicizarea hepatitelor virale.

Trebuie de asemenea semnalată coexistenţa frecventă a cirozelor hepatice cu *diabet zaharat şi obezitate.* În cazuistica noastră de hepatite cronice şi ciroze am fost frapaţi de coexistenţa cirozelor fără etiologie evidentă cu obezitatea care a precedat apariţia afecţiunii hepatice, fapt care presupune fie tulburări metabolice comune, fie influenţe patogenice asupra echilibrului biochimic hepatic.

f) *Condiţionarea genetică* a cronicizării procesului inflamator viral are puţine fapte proprii la activul ei. Observaţiile mai multor cazuri de hepatite cronice şi/sau ciroze în aceeaşi familie nu sînt rare. R. Debré şi Ph. Seringe Maddrey şi Iber ş. a. au descris hepatite cronice la copii, cu caracter familial, iar noi am avut ocazia să observăm o hepatită cronică şi două ciroze la trei fraţi adulţi.

Hepatitele subacute rapid evolutive la tineri, ca şi cazurile de „hepatite lupoide" la femei tinere cu fenomenul L. E. prezent şi cu intensă hipergamaglobulinemie, suscită analogia cu boala lupică, în care există un fond genetic disreactiv capabil să răspundă la variaţi stimuli cu tulburările clinice şi imunologice cunoscute (86). Este posibil ca hepatita lupoidă să reprezinte o hepatită severă, cronică, evoluată pe fondul latent al unei disreactivităţi lupice. În condiţiile expunerilor comune, oamenii cu susceptibilităţi înnăscute fac boala la un stress patogen comparativ mai mic decît oamenii fără aceste susceptibilităţi.

Studii viitoare asupra reactivităţilor generale şi hepatice, imunologice sau de altă natură rămîn să precizeze aceste aspecte posibile din geneza hepatitei cronice şi cirozei.

OBSERVAŢII BIOLOGICE

Cercetările din ultimii ani, în special cercetările serologice, electroforetice şi imuncitochimice, au pus în evidenţă existenţa în serul şi în celulele bolnavilor de hepatită cronică şi ciroză a unor substanţe cu caracter de anticorpi, care stau la baza unor reacţii serologice şi imunochimice şi care ar traduce existenţa unor procese imunitare în cursul acestor boli.

Încă din 1908, N. Fiessinger a obţinut reacţii pozitive de fixare a complementului la 10 din 13 bolnavi cu ciroze şi a emis ipoteza unei autointoxicaţii în această boală. Eaton, Murphy şi Hanford (1944) semnalează reacţii pozitive de fixare a complementului în prezenţa extrasului de ficat omolog la 30% din 68 de hepatite infecţioase şi la 75% din 154 de hepatite postvaccinale. Björneboe cu acelaşi test obţine 22% reacţii pozitive la 21 de hepatite acute şi cronice. Ulterior, O. Vorländer, Gajdusek, Mac Kay ş.a. găsesc asemenea reacţii pozitive în proporţie variabilă de la 50—90% în loturi variate de hepatite cronice.

Tehnica hemaglutinării pozitive (Boyden), utilizînd hematii normale sau tripsinizate şi încărcate cu extrase solubile hepatice, a permis lui K. O. Vorländer, ca şi lui Scheiffert şi Berg, obţinerea de reacţii pozitive cu serul bolnavilor de hepatite cronice şi ciroză în proporţii de 58—100% din cazuri. Reacţii similare au obţinut C. Jimenez-Diaz şi colab. ş.a.

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea aglutinării latexului sensibilizat cu extracte hepatice a dat rezultate pozitive cu serul bolnavilor în cercetările făcute de Havens şi Eichman (1950), ca şi de V. Ciobanu (1959), care obţine aglutinări în 73—80% în hepatita acută şi în 30—82% în ciroze.

Alţi autori obţin reacţii pozitive de precipitare în gel de agar (Ouchterlony) cu serul bolnavilor, iar Riessel, Steffen şi Wewalka cu tehnica consumptiei antiglobulinei semnalează reacţii pozitive la 50% din 40 de hepatite acute şi la 80% din 58 de ciroze.

H. Popper şi colab. pun în evidenţă în serul bolnavilor cu hepatită cronică de anticorpi antinucleari marcaţi cu fluoresceină şi care au afinitate pentru nucleul celulelor hepatice parenchimatoase, dar şi pentru nucleele altor ţesuturi de la om şi animal.

Aceste reacţii serologice traduc existenţa în serul unui procent mare de bolnavi cu hepatite acute, hepatite cronice şi ciroze a unor „reactanţi" sau „anticorpi" hepatotropi produşi de procese imunitare, ce se dezvoltă în organismul bolnavilor şi a căror semnificaţie rămîne a fi precizată.

Trebuie totuşi semnalat faptul că tehnicile utilizate nu sînt la adăpostul unor critici ştiinţifice, iar anticorpii decelaţi nu au afinităţi hepatice specifice, ci numai hepatotropisme predominante alături de tropisme pentru alte organe.

Cercetările electroforetice (59), (76), (85) au pus în evidenţă creşterea gamaglobulinelor cu extensia spre betaglobuline, în special în formele active, evolutive, de hepatite cronice şi ciroze, reflectînd procesul inflamator din ficat şi sintezele crescute de globuline, ce au loc la acest nivel (16). Pentru mulţi autori, persistenţa crescută de gamaglobuline peste 4-5 luni de la faza acută a hepatitei traduce persistenţa leziunilor şi respectiv evoluţia bolii spre cronicizare.

Analiza imunoelectroforetică a globulinelor de la hepatite cronice şi ciroze a permis identificarea imunoglobulinelor componente şi a arătat creşterea constantă a IgG şi mai rar a IgM (macroglobuline) şi a IgA-globulinei (59). Împreună cu M. Zamfirescu-Gheorghiu (85) şi cu Gh. Stoica (70), am putut preciza unele anomalii în hepatite cronice şi ciroze posthepatitice, care privesc în special imunoglobulinele şi care atestă existenţa unor stări de disproteinemie, produse probabil prin procese imunitare.

Studii, împreună cu D. Micu, asupra limfocitelor (51) au pus în evidenţă existenţa unui procent crescut de limfocite circulante şi tisulare cu fluorescenţă intensă după impregnare cu acridin-oranj, traducînd sinteze crescute de proteine în aceste celule, al căror rol în procesele imunitare apare din ce în ce mai important.

SEMNIFICAŢIA OBSERVAŢIILOR CLINICE ŞI BIOLOGICE

Insuficienţa reacţiilor organismului de a învinge infecţia virală, de a-şi repara leziunile produse şi de a reveni la starea de sănătate anterioară traduce la bolnavii cu hepatite cronice şi ciroze o reactivitate particulară faţă de infecţia virală, iar boala cronică reprezintă la ei rezultatul acestor condiţii particulare de apărare şi de sensibilizare a organismului. Pînă la un punct, boala cronică reprezintă o acomodare faţă de invazia virală şi faţă de consecinţele dezvoltării ei în organism (20).

Cunoaşterea acestor reacţii, fie morbide, fie de apărare, interrelaţia dintre ele din cursul hepatitei acute, şi mai ales din cursul procesului de

Scanned with OKEN Scanner

cronicizare, constituite astăzi problema centrală a patogenezei hepatitei cronice şi cirozelor posthepatitice, avînd implicaţii în profilaxia şi tratamentul acestor boli.

Reactivitatea organismului este complexă. Ea poate fi de ordin neuroreflex, endocrin, metabolic-trofic, imunologic şi poate fi normală sau anormală, moştenită sau cîştigată, specifică sau nespecifică, tranzitorie sau permanentă, simplă sau asociată.

Reactivitatea imunologică. Studii clinice şi biologice la om, ca şi cercetări experimentale, au permis strîngerea unui fascicul de fapte, care arată existenţa unor procese imunitare la bolnavii cu hepatite cronice şi ciroze, dar a căror semnificaţie e încă departe de a fi clarificată.

Punerea în evidenţă prin variate metode şi tehnici în serul acestor bolnavi de substanţe cu caractere fizico-chimice şi biologice de anticorpi a dus la formularea ipotezei după care cronicizarea hepatitei acute s-ar realiza prin reacţii imunitare anormale, generatoare de anticorpi imunotoxici, „antificat", care ar face să persiste şi să progreseze leziunile bolii acute prin realizarea unui circuit vicios morbid.

Antigenul ar fi o proteină proprie, anticorpii respectivi ar fi autoanticorpi. Hepatita cronică şi ciroza ar fi astfel boli autoimune, rezultatul unor procese imunitare autoîntreţinute.

Această ipoteză a apărut atrăgătoare, veridică, avînd analogii cu alte boli autoimune şi a cîştigat sufragii numeroase.

La o analiză critică şi în lumina datelor imunopatologice recente, ipoteza s-a arătat a fi simplistă şi insuficient argumentată. Procesele care se petrec în organismul întreg şi în ficatul invadat de infecţia virală sînt mai complexe şi insuficient cunoscute.

O teorie patogenică imunologică trebuie să clarifice :

a) care este antigenul sau antigenii stimulatori ;

b) care este şi cum se dezvoltă răspunsul imunitar ;

c) care sînt calităţile anticorpilor şi acţiunea lor asupra ţesuturilor ;

d) asocierea eventuală a proceselor imunitare specifice cu alte procese nespecifice, obligate sau întîmplătoare ;

e) semnificaţia patogenică şi biologică a proceselor imunitare.

a) Nu ştim care sînt agenţii sensibilizanţi. E foarte probabil că într-un prim timp intervin calităţile antigenice ale virusului în cauză şi relaţia virus-gazdă să fie dominantă. Ulterior, asociaţia virus-proteine citoplasmice pare de asemenea probabilă. Apariţia obişnuită a anticorpilor începînd din săptămîna a treia de boală şi tropismul lor faţă de extracte hepatice fac verosimilă existenţa unui antigen complex. Anticorpii încep să scadă în ser din săptămîna a şasea şi dispar treptat pe măsura vindecării bolii (15). Persistenţa anticorpilor hepatotropi în cazul prelungirii sau al cronicizării bolii implică persistenţa stimulului antigenic. Nu ştim dacă la această epocă, ca şi mai tîrziu, în faza de hepatită cronică, mai persistă stimulul antigenic viral sau acest stimul e asociat cu proteinele celulare degradate sau cu proteine exudate interstiţiale. Persistenţa virusului în organism nu implică — *ipso-facto* — şi persistenţa rolului lui antigenic. E posibil ca în aceste etape tardive să apară stimuli nespecifici (20), (31), de origine intestinală, alimentară sau chimică, constituind *excitaţii antigenice paralele* şi care pot potenţa excitaţia specifică. Aceste fapte ar explica frecvenţa tulburărilor digestive preexistente şi coexistente cu hepatita cronică.

Infecţii intercurente, amigdaliene, gripale şi altele, pot produce reacţii imunitare proprii ca şi reacţii anamnestice rapide şi puternice, constituind substratul agravărilor observate în aceste condiţii.

Impreciziile privind natura stimulului antigenic duc la dificultăţi în înţelegerea întregului proces imunitar. E greu de precizat care sînt anticorpii, cînd nu se cunoaşte antigenul.

E foarte probabil că stimularea antigenică din cursul cronicizării hepatitei şi al evoluţiei ei cronice este multiplă, *specifică şi nespecifică* şi produsă de *stimuli coexistenţi sau succesivi*, variabili de la un individ la altul.

b) *Răspunsul imunitar* apare din perioada bolii acute şi persistă tot timpul bolii cronice, cu variaţii în concentraţia şi calitatea anticorpilor.

Răspunsul imunitar e constituit din *anticorpi circulanţi*, decelaţi de reacţiile serologice amintite mai sus şi de *celule sensibilizate* încărcate cu anticorpi antificat. Aceste celule de origine limfoidă sînt puse în evidenţă în circulaţie, şi în special în ficat în zonele de progresivitate lezională (64), (65).

Răspunsul imunitar se dezvoltă progresiv : întîi apar anticorpii circulanţi şi ulterior se stabileşte hipersensibilitatea de tip întîrziat, prin apariţia celulelor sensibilizate. Caracteristic, pentru patogeneza imunitară a hepatitei cronice şi a cirozei este această a doua fază de *hipersensibilitate* cu *celule sensibilizate*.

Elaborarea anticorpilor are loc la nivelul aparatului imunologic central, în ganglioni, splină şi măduva osoasă, fapt care ar explica adenopatiile şi splenomegalia găsită la aceşti bolnavi, ca şi local, la nivelul ficatului, prin transformarea celulelor mezenchimale si limfoide în celule producătoare de anticorpi. Gamaglobulinele decelate în ficat sînt arătate a fi de proveniență locală.

Elaborarea intensă şi rapidă a anticorpilor la bolnavii cu hepatite cronice poate fi pusă în legătură fie cu un stimul antigenic puternic, respectiv o tulpină puternic antigenică de virus hepatitic, fie cu o stare de hiperreactivitate a mezenchimului general şi hepatic.

Despre variaţiile antigenice ale virusurilor hepatice la om nu avem decît cîteva date indirecte. Despre existenţa unui mezenchim hiperreactiv avem datele lui Havens Jr., care a pus în evidenţă la aceşti bolnavi, ca şi la animale cu hepatite toxice, răspunsuri imunitare rapide şi la titru înalt la excitaţii cu variaţii toxoizi. Date similare au obţinut T. Buzi la bolnavi cu hepatite cronice. Substratul acestei hiperreactivităţi e reprezentat de proliferarea accelerată a mezenchimului hepatic, arătată de cercetările cu timidină marcată cu tritiu care indică sinteze intense ale acidului DRN (68).

Hiperreactivitatea imunitară mezenchimală nu pare cîştigată în cursul bolii acute, ci numai exaltată. Ea preexistă şi se datoreşte antecedentelor infecţioase multiple, care se găsesc în număr mare la bolnavii cu hepatite virale cronicizate (69). E posibil să intervină la unii bolnavi şi factori genetici, (86) susceptibilităţi înnăscute de a reacţiona mai prompt şi mai intens la antigenii infecţioşi.

c) Anticorpii elaboraţi variază la acelaşi bolnav de la o epocă la alta şi de la un individ la altul. Se găsesc la unii bolnavi anticorpi care dau la o epocă reacţii pozitive de fixare a complementului, iar la alţi bolnavi reacţii pozitive de hemaglutinare sau de precipitare în gel de agar (34), (84).

Scanned with OKEN Scanner

Anticorpii şi autoanticorpii se găsesc fie izolaţi, fie împreună, după natura antigenilor respectivi existenţi.

Anticorpii circulanţi nu se arată a produce leziuni tisulare şi nici nu par necesari procesului de cronicizare sau de progresare a hepatitelor şi cirozelor. Prin transfer de anticorpi circulanţi nu s-au putut produce hepatite. Nu se cunoaşte o hepatită produsă prin aer hepatotoxic analogă nefritei acute de tip Masugi, produsă prin ser nefrotoxic. De altfel, sînt descrise cazuri de ciroze la bolnavi, cu hipo- sau agamaglobulinemie (61). Anticorpii circulanţi nu au acţiune hepatotoxică. Foarte probabil ei sînt martorii sau efectul leziunilor hepatice, dar nu cauza lor.

Trebuie totuşi făcute rezerve asupra inocuităţii lor. E posibil ca aceşti anticorpi să intervină în alte reacţii de facilitare a procesului de hipersensibilizare întîrziată sau în reacţii autoimune sanguine. E posibil de asemenea, ca ei să aibă o acţiune sinergică cu acţiunea nocivă a celulelor sensibilizate, cum s-a observat la animalul cu homografă hepatică în faza de alterare şi de scleroză a grefei. S-ar putea ca unii din ei să fie anticorpi citofili, care să favorizeze apropierea macrofagelor de celulele hepatice lezate, favorizînd astfel indirect persistenţa sau agravarea leziunilor.

d) Datele de observaţie clinică şi experimentală fac — după noi — probabilă existenţa în cursul hepatitei cronice de *circuite imunitare nespecifice*. Toxinele bacteriene intestinale ajunse la ficat pot adera de proteinele degradate existente local şi pot astfel genera complexe antigenice fără legătură directă cu procesul autoimun specific existent. S-a menţionat deja agravarea leziunilor hepatice prin infecţii intercurente bacteriene sau virale. La animale cu hepatite virale este cunoscută reînceperea leziunilor hepatice necrotice, cînd se suprapun infecţii cu alte virusuri. Interferenţa virusului hepatitic cu alte virusuri sau toxine bacteriene ar exalta virulenţa virusului hepatitic.

H. Kalk, D. Schwiegk şi alţii susţin rolul infecţiilor supraadăugate în patogeneza hepatitelor cronice postvirale pe baza observaţiilor clinice şi bioptice. Aceste infecţii ar întreţine în mod nespecific hiperreactivitatea mezenchimală a bolnavilor cu hepatite cronice. Noţiunea *activării nespecifice a mezenchimului* deschide drumuri interesante în patogeneza bolilor în general şi a hepatitelor cronice în particular.

Aceste influenţe agravante asupra leziunilor hepatitei cronice au caracter întîmplător, neobligatoriu. Ele se suprapun, reactivează sau agravează procesele lezionale imunitare specifice.

e) *Semnificaţia patogenică* a proceselor imunitare este implicată în însăşi noţiunea de boală autoimună. În cazul hepatitelor cronice virale şi al cirozelor consecutive, procesele imunitare apar mai complexe şi ele asociază sensibilizarea de tip imediat prin anticorpi circulanţi cu sensibilizarea de tip tardiv prin celule sensibilizate.

O acţiune hepatotoxică a (auto-) anticorpilor circulanţi nu a putut fi pusă în evidenţă ; e probabil deci că ei nu iau parte la patogeneza procesului de cronicizare şi de întreţinere a hepatitei şi cirozelor.

Procesul imunitar realizat de apariţia celulelor sensibilizate s-a arătat a produce leziuni hepatice (45), (65), (66). Studiile histologice optice şi electron-optice arată existenţa în procesele infiltrative hepatice de celule limfoide bogate în reticul endoplasmic-granular şi în ribozomi liberi cu aparat Golgi hipertrofic şi cu prelungiri polisomice spre celulele hepatice

vecine (Schaffner, Barka, Popper). Bazofilia lor intensă şi unele reacţii citochimice arată sintezele bogate în proteine care au loc în interiorul lor. Aceste celule limfoide au structură de limfocit, de plasmocit sau de histiocit şi se găsesc în număr mare în zonele de distrugere a parenchimului, în special în zonele de necroze parcelare de la periferia lobulului (*piece meal necrosis*), care indică, după şcoala lui H. Popper, caracterul activ şi progresiv al leziunilor.

Cercetările cu anticorpi fluorescenţi (60) au arătat prezenţa la acest nivel a anticorpilor marcaţi în jurul celulelor hepatice, ca şi în jurul celulelor canaliculare biliare proliferate.

Sensibilizarea antihepatică poate fi transmisă prin limfocite, celule splenice şi prin ţesut hepatic.

Din cele expuse mai sus reiese astfel existenţa în unele cazuri de hepatite cronice şi ciroze, de procese hepatice imunotoxice, provocate de complexele antigen-anticorp şi de anticorpii elaboraţi de mezenchimul hiperreactiv şi în special de celulele reticulo-histiocitare sensibilizate. Hiperreactivitatea imunitară nu pare limitată la ficat, ci aparţine întregului mezenchim şi răspunde la variaţi antigeni, deseori fără specificitate de specie sau de organ.

Existenţa acestor procese imunitare ridică problema importanţei lor în procesul patogenetic şi morfolezional global. Sînt aceste procese imunotoxice excepţionale sau comune şi obligatorii în cronicizarea bolii? Joacă ele rol dominant în întreţinerea şi progresarea leziunilor sau au un rol minor, secundar şi asociat altor procese patogenice? După Mackay, Gajdusek, Gear ş.a., procesele imunitare au un rol patogenic sigur şi important în cronicizarea şi agravarea hepatitelor, iar după alţii, ca H. Popper, C. Jimenez-Diaz, Mori ş.a., acest rol patogen este posibil, dar încă neprecizat. Datele de care dispunem nu permit o definire precisă a rolului jucat de factorii imunitari în geneza hepatitelor cronice şi cirozelor.

Pentru noi, infecţia virală produce în organismele receptive reactivităţi imunitare în mod obişnuit, dar ele sînt tranzitorii şi implicate în procesele generale ale vindecării bolii. În unele organisme, fie prin invazia de tulpini virale intens patogene, fie mai ales printr-o hiperreactivitate mezenchimală preexistentă şi nespecifică, se dezvoltă procese imunitare complexe intense şi prelungite, care favorizează persistenţa şi progresarea leziunilor, iar boala devine cronică. În unele cazuri rare, procesele imunitare nocive devin dominante şi conduc la forme grave, rapid evolutive, cirogene. Reactivitatea imunitară, după noi, este variabilă de la un individ la altul şi de la o fază la alta a bolii şi ea nu e singura răspunzătoare de evoluţia bolii.

ALTE REACTIVITĂŢI

Interesul crescut acordat reactivităţii imunologice a făcut să treacă pe plan secundar rolul celorlalte reactivităţi şi mecanisme ale organismului.

Tulburările nutriţionale şi carenţele protidovitaminice găsite la bolnavii cu hepatite cronice evolutive şi ciroze arătate mai sus fac probabilă

intervenţia lor în procesul de cronicizare şi în persistenţa bolii prin tulburările dismetabolice, generale şi hepatice şi prin scăderea capacităţii de regenerare a ficatului lezat.

Tulburările circulatorii, prin comprimarea venulelor şi sinusoizilor hepatici de către parenchimul degenerat sau hiperplaziat, ca şi de procesele exudativ-infiltrative şi fibroase din hepatite cronice şi ciroze, duc la stări de anoxie celulară prin scăderea circulaţiei eficiente, care întreţin necroze ischemice succesive şi favorizează progresarea procesului cirotic. H. Popper şi Zack, ca şi A. Baggenstoss, acordă o importanţă deosebită acestor tulburări în progresarea leziunilor.

Tulburările neuroendocrine preexistente sau dezvoltate în cursul bolii sînt invocate a compromite metabolismele şi capacitatea de regenerare hepatică, (49) favorizînd procesele inflamatorii şi distrofice din ficatul lezat.

Rolul stressurilor neuroendocrine în episoadele evolutive ale bolii, provocate de frig, emoţii, traumatisme, toxiinfecţii intercurente ş. a. şi traduse prin discrinii corticosuprarenale, tiroidele şi gonadice, în generarea şi întreţinerea tulburărilor dismetabolice hepatice, par a fi importante pentru evoluţia bolii (Selye). Sînt cunoscute modificările funcţionale hipofizare din cursul bolilor acute şi din cursul unor boli infecţioase cronice, realizînd uneori sindroame endocrine reactive susceptibile de permanentizare. Sînt cunoscute de asemenea influenţele unor hormoni asupra activităţii S. R. H. (14), (55).

B. FACTORII MEDICO-SOCIALI

În epoca contemporană, istoria naturală a bolilor poate fi influenţată prin măsuri medico-sociale. Atenuarea sau eradicarea unor boli sînt astăzi posibile.

Factorii mediului social pot influenţa sănătatea şi boala în mod favorabil sau nefavorabil. Profesiunea, nivelul cultural-sanitar, alimentaţia, organizarea sanitară, învăţămîntul şi practica medicală sînt factori sociali de care depinde sănătatea omului şi pe care ne mărginim ai enunţa.

Pot influenţa în sens negativ evoluţia hepatitelor epidemice următorii factori:

— unele profesiuni care favorizează consumul de băuturi alcoolice (bucătari, ospătari, viticultori) sau care expun la factori toxici;

— nivelul cultural-sanitar scăzut, morbiditatea generală crescută şi alimentaţia insuficientă şi dezechilibrată a unor populaţii înapoiate economic şi cultural. E cunoscută frecvenţa mare a cirozelor posthepatitice din unele regiuni ale globului, subnutrite, cu morbiditate mare infecţioasă şi parazitară;

— organizarea sanitară din unele ţări cu accesibilitate redusă a populaţiei la medic şi fără control suficient al sănătăţii (62), (73);

— capacitatea scăzută de diagnostic precoce al hepatitei virale şi de tratamente eficace a eşaloanelor medicale din unele ţări cu deficit de instituţii şi de cadre medicale;

— lipsa unei dispensarizări metodice, prelungite şi competente a convalescenţilor de hepatită virală, respectiv lipsa controlului procesului

de vindecare sau de reactivare a bolii, care permite evoluţia lentă şi latentă a hepatitei spre forme cronice de boală (41).

Într-o concepţie medicală largă şi avansată asupra patogenezei bolilor, factorii medico-sociali credem că trebuie să ocupe un plan principal alături de factorii etiopatogenici propriu-zişi.

★

În rezumat, datele analitice clinice, biologice şi morfologice din hepatita virală, ca şi acelea din hepatita toxică experimentală, ne permit să concepem procesul de cronicizare a hepatitei ca un proces complex, incomplet cunoscut, generat şi întreţinut de calităţile antigenice ale virusului şi în special de calităţile reactive ale organismului, ambele în relaţii de interdependenţă dinamică.

În hepatita cronică şi ciroza posthepatitică există tulburări ale reactivităţii neuroendocrine, metabolice şi imunitare, generale şi locale, şi care favorizează persistenţa şi progresiunea leziunilor. Hiperreactivitatea imunitară ocupă un loc deosebit în generarea unor hepatite cronice şi ciroze şi ea pare a fi preexistentă bolii şi exaltată în cursul ei. Această hiperreactivitate e datorită unei activităţi crescute mezenchimale, care produce un răspuns imunitar rapid, intens şi prelungit la variaţi stimuli specifici şi nespecifici din cursul bolii cu anticorpi şi autoanticorpi, dintre care unii au acţiuni hepatotoxice.

Frecvenţa şi importanţa procesului de sensibilizare imunitară ca şi a proceselor asociate neuroendocrine şi dismetabolice în patogeneza cronicizării hepatitei virale şi a întreţinerii hepatitei cronice şi cirozelor, nu pot fi încă real apreciate.

Institutul de medicină internă, Bucureşti

BIBLIOGRAFIE

1. Atahanov E. I., Terap. Arhiv., 1961, *11*. 21.
2. Bearn A. G., Kunkel H. G. a. Slater R. J., Amer. J. Med., 1956, *21*, 3.
3. Beckman K., *Die Leberkrankheiten*, Stuttgart, G. Thieme, 1957.
4. Bergstrand J., *Über die akute und chronische gelbe Leberatrophie*, Leipzig, G. Thieme, 1930.
5. Boller R. a. Partilla H., Med. Klin., 1964, *59*, 259.
6. Brauner R., Galea Gh. şi Nicolaescu T., Probl. terap., 1959, *2*, 29.
7. Bruckner I., Purice S. şi Fica V., Med. int., 1963, *4*.
8. Bruckner I., Purice S., Vereanu I., Şerban M., Ion C. şi Fica V., Lucr. Simpozionului „Hepatita cronică", Bucureşti, 1962.
9. Bruckner I., Purice S., Şerban M., Lichtig E., Ion C. şi Fica V., Med. int., 1961, *5*, 679.
10. Bruckner S., Teodorescu T. şi Ivanesi I., Med. int., 1962.
11. Burnet F. M., Brit. med. J., 1962, *2*, 807.
12. Buzi T., Lucrare de doctorat, I.M.F., Bucureşti, 1965.
13. Cernova I. A. i Borisenko N. G., Sov. med., 1962, *5*, 132.
14. Chiricuţă I., Galatin N. şi Todiriţă C., Rev. morf. norm. şi patol., 1965, *6*, 545.
15. Ciobanu V., Med. int., 1959, *6*, 911.
16. Cohen S., Ohta G., Singer E. a. Popper H., J. exp. Med., 1960, *111*, 285.
17. Creutzfeld W., Internist, 1966, *1*, 1.
18. Dausset J. et Marchal G., *Immunopathologie*, Basel, B. Schwabe, 1958.

19. Eaton M. D., Murphy W. D. a. Hanfort V. L., J. exp. Med., 1944, **179**, 539.
20. Emmrich R., *Chronische Krankenheiten des Bindegewebes*, Leipzig, 1961.
21. Fennel R. H., Jr., Amer. J. Path., 1965, *47*, 173.
22. Fodor O., Parau N., Nicoara Gh. et Ban A., Rev. int. Hépat., 1965, **XV**, *7*, 1 247.
23. Fodor O., Stănescu I., Medrea B., Frăţilă I. şi Popescu, St. cerc. med., Acad. R.P.R., Cluj, 1962, 129.
24. Gallacher N. D. a. Goulston S. J. M., Brit. med. J., 1962, *1*, 908.
25. Gajdusek D. G., Arch. intern. Med., 1958, **101**, 9.
26. Gajdusek D. C., A.M.A., Arch. intern. Med., 1958, **101**, 9.
27. Gavrilă I. şi Iosan R., Med. int., 1962, 1, 33.
28. Gherman G. şi Papilian V. V., Med. int., 1957, *3*, 365.
29. Cokcen M., J. Lab. clin. Med., 1962, *59*, 533.
30. Grigoriev P. I. i Kukina N. P., Sov. med., 1963, *8*, 54.
31. Hauss W. H. u. Lange-Hulsing S., Dtsch. med. Wschr., 1961, *16*.
32. Havens W. P. Jr., Int. Arch., Allergy, 1959, *14*, 75.
33. Havens W. P. Jr., Amer. J. Med., 1962, *5*.
34. Josan R., Gidaly M. şi Igna M., Viaţa med., 1965, *21*, 1 473.
35. Kalk H., Helv. med. Acta, 1961, **28**, *4*, 382.
36. Kalk N., Wildhirt E., Internist, 1960, *4*, 141.
37. Köppich Fr., *Hepatita epidemică*, Bucureşti, Edit. de stat, 1959.
38. Krugman S., Ward R. a. Giles J. P., Amer. J. Med., 1962, *32*, 717.
39. Kühn H. A. u. Loeschke K., Dtsch. med. Wschr., 1965, *31*, 1 355.
40. Jimenez-Diaz C. y Segovia J. M., Rev. clin. esp., 1962, *3*, 162.
41. Lăzărescu V., Miron C., Zamfirescu-Gheorghiu M. şi Runcan V., St. cerc. med. int., 1966, **7**, *2*, 123.
42. Lupu N. Gh. şi Ciobanu V., Med. int., 1961, *5*, 659.
43. Lupu N. Gh. şi Runcan V., Med. int., 1955, *3*, 3.
44. Lupu N. Gh. i Runcan V., Klin. Med. (Moscova), 1962, *2*, 8.
45. Mackay I. R., Gastroenterology, 1961, **40**, *5*, 617.
46. Mackay I. R., Taft L. I. a. Cowling D. C., Lancet, 1959, *65*, 7 063.
47. Mansurov Kh., Sov. med., 1963, *1*, 6.
48. Markoff N., Schweiz. med. Wschr., 1963, **5**, 93.
49. Maros T., *Interrelaţiile visceroviscerale şi neuroviscerale ale ficatului*, Bucureşti, Edit. Acad. R.P.R., 1964.
50. Martini G. A., Dolle W., Klin. Wschr., 1960, *1*, 13.
51. Micu D., Jipa G., Miron C. şi Runcan V., St. cerc. med. int., 1963, **14**, *6*, 795.
52. Mori W., Bull. Tokio Med. Univ., 1965, **12**, *2*, 185.
53. Münch O., Amer. J. Path., 1965, *47*, 173.
54. Nazaretian E. L., Sov. med., 1960, *3*, 77.
55. Nicol T., Vernon-Roberts a. Quenlock D. C., J. Endocrin., 1965, **83**, *3*, 365.
56. Nicolau S. St. şi Cajal N., St. cerc. inframicrobiol., 1955, **3**, *4*, 325.
57. Nicolau S. St., Arch. Mal. Appar. digest., 1961, *1—2*, 39.
58. Olders Hausen H. F., în vol. *Congres. Intern. Gastroenterologie*, Leyde, 1960.
59. Osserman E. F., Takatzuki K., M. Clin. North. Amer., 1963, *47*, 679.
60. Paronetto F., Rubin E. a. Popper H., Lab. Invest., 1962, *11*, 150.
61. Page A. R., a. Good R. A., Lab. Invest., 1962, *11*, 351.
62. Paktoris E. A. Sov. med., 1960, *5*, 7.
63. Păunescu-Podeanu A., Berindei L. şi Dancău G., St. cerc. Inst. med., Timişoara, 1956, 247.
64. Popper H., Szanto B. a. Elias H., Gastroenterology, 1955, *28*, 183.
65. Popper H., Paronetto F. a. Schaffner F., Ann. N. Y., Acad. Sci., 1962, *99*, 781.

Scanned with OKEN Scanner

CONTRIBUȚII LA STUDIUL RELAȚIILOR DINTRE HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ, ATEROSCLEROZĂ ȘI ALTE BOLI ASOCIATE

DE

A. MOGA, R. VLAICU și I. ORHA

616.12—008.331.1 : 616.13—002.2

Autorii prezintă o sinteză a cercetărilor făcute în Clinica medicală I din Cluj, în ultimii 15 ani, cu privire la hipertensiunea arterială și bolile asociate.

Studiind incidența asocierii modificărilor anatomice și clinice, a tulburărilor biochimice (metabolism glucidic, lipidic, glicoproteinic, hidroelectrolitic), a reactivității vasculare, a factorilor de mediu intern (factori genetici în primul rînd) și de mediu extern (stress, alimentație, sedentarism etc.), autorii ajung la concluzia că bolile studiate (hipertensiunea arterială, ateroscleroza, diabetul și obezitatea) au numeroși factori etiologici și mecanisme patogenetice comune. Ele sînt expresia unui proces de tulburare a homeostaziei vasomotricității și metabolismului, apărînd deci ca boli „de reglare".

Asocierea dintre hipertensiunea arterială esențială și ateroscleroză este un fapt cunoscut în clinică de multă vreme și reprezintă o constatare frecventă în practica medicală.

Este, de asemenea, în general acceptat că cele două boli se întîlnesc mult mai frecvent la obezi și diabetici decît la populația sănătoasă.

De fapt, asocierea acestor boli — și mai ales a hipertensiunii arteriale și aterosclerozei, care constituie punctul central al acestei asociații — este evidentă și pe plan anatomic. Clawson găsește că la un număr de 1 000 de coronarieni necropsiați peste 70% au avut în timpul vieții hipertensiune și invers : peste 90% din hipertensivii decedați prezentau anatomopatologic ateroscleroză coronariană. Constatări similare a făcut, printre numeroși alți autori, și Averbruch. El găsește că 85% din hipertensivii ce prezentaseră în timpul vieții manifestări cardiace au la examenul necropsic ateroscleroză coronariană. Aceasta nu era prezentă decît în 10% din cazuri la hipertensivii fără manifestări cardiace.

Dacă asocierea clinică și anatomică a acestor boli este în general recunoscută, natura realațiilor dintre ele, respectiv substratul acestei interferențe, constituie o dilemă a medicinii contemporane și un subiect de vie polemică științifică. Referindu-se la corelația dintre hipertensiunea esențială și ateroscleroză, C. Friedberg afirmă că ea constituie „una din cele mai complexe și mai interesante probleme ale cardiologiei moderne".

În ciuda unei masive impresii clinice, studiile referitoare la interrelațiile dintre bolile amintite mai sus — și în special dintre hipertensiunea

esenţială şi ateroscleroză — sînt relativ puţine. După cum se exprimă într-un articol recent Dahl, astfel de studii sînt extrem de necesare şi binevenite, întrucît cercetările şi opiniile autorilor sînt puţin convingătoare, nesistematice, contradictorii. Aceeaşi idee este subliniată şi de către Hochrein, Epstein şi alţii.

Întrucît am abordat studiul hipertensiunii asociate încă în perioada anilor 1950—1952, vom prezenta în cele ce urmează o sinteză a cercetărilor întreprinse în această direcţie şi vom expune concepţia noastră referitoare la bolile asociate.

În baza cercetărilor făcute în decurs de mai bine de 15 ani, am ajuns la concepţia că hipertensiunea esenţială este, în esenţă, o tulburare de reglare, care interesează nu numai vasomotricitatea, ci şi alte funcţii ale organismului. De cele mai multe ori, tulburarea este complexă, cuprinzînd şi metabolismul glucidelor, al lipidelor, eventual şi al altor funcţii. Pe plan clinic, aşa cum s-a mai amintit, tulburările se reflectă mai ales sub forma unui sindrom clinic de multă vreme cunoscut : hipertesiune + ateroscleroză + diabet + obezitate. Încă din perioada primelor noastre publicaţii referitoare la această problemă, am arătat că asocierea dintre aceste boli nu este întîmplătoare, ci se datoreşte unor factori etiologici comuni, genetici şi de mediu. În ultimii ani, o serie de autori, printre care citǎm pe A.L. Miasnikov, G. Björk, Dahl, C. Lewis, Mills şi colab., I. Page, susţin şi ei această idee.

Fără îndoială că observaţiile clinice, ca şi cele anatomopatologice citate mai sus, au o semnificaţie care poate fi uşor recunoscută şi care este în general acceptată. Există însă o mare diversitate de opinii atunci cînd se pune problema să se definească cauzele ce determină asociaţia dintre hipertensiune şi ateroscleroză, şi mai ales a naturii, a mecanismelor patogenetice.

După interpretarea cea mai larg acceptată, factorul iniţial ar fi creşterea presiunii arteriale, ceea ce ar favoriza depunerea de lipide în peretele arterial. Adepţii acestei concepţii hemodinamice invocă ca un argument în favoarea acestei interpretări apariţia leziunilor ateromatoase, localizate la nivelul arterei pulmonare în cazul hipertensiunii din mica circulaţie. Astfel de leziuni, care nu se însoţesc de obicei de dislipidemie, au fost semnalate încă din perioada anilor 1920 - 1930 de către Vaquez, fiind relativ frecvent întîlnite în stenoza mitrală. În aceeaşi ordine de idei, Aschoff este de părere că hipertensiunea poate să ducă la apariţia de spasme în *vasa vasorum*, care, la rîndul lor, produc leziuni locale în peretele arterelor. După Kezdi, Dahl, McCulbin, creşterea presiunii arteriale influenţează în mare măsură metabolismul pereţilor arteriali.

Fără nici o îndoială că factorul hemodinamic şi modificările trofice ale peretelui arterial, care însoţesc hipertensiunea arterială, joacă un anumit rol în geneza leziunilor ateroscleroase. Trebuie să reţinem însă, ca un fapt interesant, că în majoritatea cazurilor nu există o strictă corelaţie între severitatea şi durata hipertensiunii arteriale, pe de o parte, şi apariţia sau progresia complicaţiilor cardiace, pe de altă parte. Apariţia menifestărilor tipice de coronaropatie aterosclerosă — angina pectorală şi infarctul miocardic — nu este condiţionată de stadiul evolutiv al hipertensiunii sau de nivelul acesteia. Din acest motiv, Friedberg consideră că problema asocierii dintre aceste boli este încă nelămurită şi rămîne deschisă pentru viitor.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetările noastre aduc unele contribuţii pentru elucidarea acestei probleme. Spre deosebire de alţi autori, noi am studiat interferenţa dintre aceste boli în mod dinamic în diversele stadii evolutive ale bolilor, îndreptîndu-ne atenţia cu precădere spre stadiile incipiente, de constituire a lor.

Cercetările noastre clinice, precum şi observaţiile anatomoclinice, făcute paralel cu investigaţii de laborator, în care am urmărit metabolismul lipidelor în etapele evolutive ale hipertensiunii arteriale, demonstrează faptul că interrelaţia dintre hipertensiunea arterială şi ateroscleroză nu se rezumă numai la influenţa creşterii presiunii sanguine asupra troficităţii pereţilor arteriali.

Ca un fapt interesant notăm că dislipidemia este prezentă încă din primele stadii ale hipertensiunii arteriale, ceea ce arată că între tulburarea metabolismului lipidic şi tulburarea de vasomotricitate nu există relaţii de la cauză la efect, ci relaţii de coordonare, de intercondiţionare.

Un alt aspect care ne-a reţinut atenţia a fost acela că pe materialul studiat de noi (peste 1 000 de cazuri) diferenţa dintre sexe a fost nesemnificativă. Probabil că mecanismele nervoase şi endocrine care intervin în patogenia hipertensiunii esenţiale fac să dispară aşa-zisa imunitate relativă faţă de ateroscleroză a femeilor în plină activitate gonadică.

Dacă se urmăreşte, în cadrul unei observaţii clinice de lungă durată, succesiunea fenomenelor, se poate constata că în unele cazuri prima manifestare care se evidenţiază clinic este hipertensiunea arterială uneori, alteori dislipidemia. Am observat de asemenea cazuri în care cele două tulburări alternau.

Din observaţiile noastre clinice şi din cercetările de laborator se desprinde ideea că factorul hemodinamic nu are deci un rol determinant, exclusiv, ci doar un rol favorizant şi de accelerare pentru apariţia şi/sau dezvoltarea leziunilor arteriale.

De altfel, experienţa clinică şi anumite observaţii de laborator demonstrează că, în general, tulburările funcţionale asociate hipertensiunii arteriale au un caracter mult mai complex. Aşa cum s-a amintit, este de multă vreme cunoscut tabloul clinic al asocierii hipertensiunii şi aterosclerozei cu obezitatea şi diabetul zaharat. Pe de altă parte, cercetările de laborator ale metabolismului glucidic la hipertensivi au pus în evidenţă tulburări de glicoreglare manifeste sau latente. Astfel, într-o lucrare prezentată la Academie în anul 1954, studiind metabolismul glucidic prin testul hiperglicemiei provocate, am găsit la 53 din 66 de bolnavi fie curbe de tip diabetic, fie curbe plate, polifazice sau neregluate.

În ceea ce priveşte asocierea hipertensiuii şi aterosclerozei sau a diabetului cu obezitatea, s-a încercat să se explice coincidenţa acestor tulburări susţinîndu-se ideea că obezitatea ar fi dereglarea iniţială, care ar duce la apariţia secundară a tulburărilor în tonusul vascular sau a metabolismului lipidic şi glucidic. Această interpretare se bazează mai ales pe datele statistice ale societăţilor de asigurare, din care s-a dedus că bunăstarea materială, respectiv supraalimentaţia, creşte riscul faţă de apariţia hipertensiunii, aterosclerozei şi diabetului.

Cercetările noastre, ale căror rezultate vor fi expuse mai jos, ne-au întărit convingerea că aceste boli asociate sînt manifestarea unei tulburări complexe de reglare a mecanismelor homeostatice, care asigură menţinerea unui tonus vascular normal şi o bună desfăşurare a proceselor metabolice.

Scanned with OKEN Scanner

Unii din factorii etiologici, în special cei genetici, sînt comuni, alți factori, în special cei de mediu, sînt diferiți. Aceasta explică atît interferența, asocierea, legăturile comune, cît și elementele care diferențiază aceste boli. Întrucît punctul central al acestei asociații îl constituie hipertensiunea și ateroscleroza, ne vom referi în mod special la acest aspect.

Baza teoretică a studiului corelațiilor etiopatogenetice dintre hipertensiune și ateroscleroză o constituie concepția noastră despre aceste boli. Noi concepem hipertensiunea arterială ca o entitate clinică, și nu ca un sindrom pe cale de dezmembrare, iar ateroscleroza o considerăm, în esență, ca o boală generală și, inițial, metabolică.

În general, se acceptă ideea că hipertensiunea arterială și ateroscleroza sînt boli „condiționate multifactorial", respectiv rezultanta interacțiunii dintre o anumită predispoziție ereditară și intervenția unor factori de mediu extern. Se cunoaște complexitatea fiecăreia din aceste componente și dificultatea de a discrimina acțiunea fiecăreia în determinismul bolii. Vom prezenta întîi faptele constatate și după aceea vom încerca să le interpretăm.

Rolul factorilor genetici în geneza hipertensiunii esențiale și a aterosclerozei este viu discutat în literatură. În timp ce un clinician acordă o semnificație particulară factorilor genetici, alți autori consideră că „exceptînd cîteva rare familii, care reprezintă cazuri excepționale, relația dintre factorii genetici și apariția bolilor rămîne neelucidată" (Keys și Blackburn).

Schweitzer și colab. consideră că datele obținute pînă în prezent sînt precare și interpretarea speculativă. Cu toate aceste rezerve, așa cum se exprimă majoritatea autorilor, printre care vom cita pe Platt, Pickering, Perera, C. B. Thomas, Paget etc., există suficient material studiat, care, chiar dacă nu este întru totul convingător, apare sugestiv și interesant. Perera consideră că divergențele de opinii sînt date de criteriile de selecționare a materialului și de metodele utilizate. În ceea ce privește metoda de studiu, cea mai întrebuințată este studierea „concentrării", „agregării" familiale.

Dintre datele existente în literatură am vrea să le citățm în special pe cele ale lui Gertler și White, care, studiind 97 de adulți cu coronaropatie, întîlnesc în 26 de cazuri boli asemănătoare în familie, în timp ce la 146 de indivizi aparent sănătoși se întîlnesc doar în 14 cazuri. Rezultate asemănătoare comunică Beaumont și Lenègre, pe cînd Russek și Zalmann semnalează un procentaj mult mai ridicat.

Studiind antecedentele familiale la 1 126 de bolnavi (dintre care 571 cu hipertensiune arterială și 595 cu ateroscleroză), am găsit antecedente familiale în proporție de 22,41% pentru hipertensiune și de 16,3% pentru ateroscleroză, față de 6,63%, respectiv 2,16%, la un grup de control compus din 4 120 de indivizi. Materialul studiat de noi confirmă constatarea făcută și de alți autori, și anume că descendenții din familiile cu ambii părinți bolnavi fac boala într-o proporție mult mai mare (83,79%) decît cei în care numai unul dintre părinți a fost bolnav (50%).

Pentru problema pe care o discutăm, elementul important este faptul că în antecedentele familiale ale bolnavilor de hipertensiune sau ateroscleroză nu se întîlnește numai boala respectivă, ci în egală măsură și celelalte din bolile asociate. Insistăm în mod deosebit asupra faptului că, în proporție apreciabilă a cazurilor de hipertensiune, se întîlnesc în

antecedentele familiale numai una sau mai multe din bolile asociate lipsind hipertensiunea. Acest aspect este valabil şi pentru ateroscleroză, diabet sau obezitate.

Această particularitate ne-a sugerat ideea că ceea ce se moşteneşte nu este boala în sine, ci o reactivitate, o modalitate de reacţie modificată, mai mult sau mai puţin specifică acestui grup de boli.

Pentru a verifica această ipoteză, am luat în studiu şi observaţie descendenţi tineri, aparent sănătoşi, provenind din familii de hipertensivi, coronarieni, diabetici şi obezi, la care am studiat, comparativ cu un lot-martor, reactivitatea vasculară şi metabolică. Reactivitatea vasculară am investigat-o prin măsurarea tensiunii arteriale, pletismografie şi teste presoare (*Cold-pressor test*, după Hines, testul cu noradrenalină, testul calculului mintal combinat cu metoda interviului, după Wolff). Reactivitatea metabolică am investigat-o studiind comportamentul lipemiei (respectiv al testelor de dislipidemie) şi glicemiei atît spontan, cît şi după probele de încărcare. Am observat tulburări complexe de reactivitate vasculară şi metabolică la majoritatea descendenţilor din familiile de bolnavi (între 70 şi 80%) faţă de lotul de copii provenind din familii aparent sănătoase (10—20%).

Aceste constatări confirmă ipoteza după care ceea ce se moşteneşte nu este boala propriu-zisă, ci mai degrabă o reactivitate modificată (o „disreactivitate") cu potenţial evolutiv polivalent, care, sub influenţa anumitor factori de mediu, mai ales externi, se transformă în boală.

Remarcăm faptul că această constatare nu este unică, izolată, în patologie. Am putea cita spre exemplu asociaţia, descrisă de Heilmeyer, dintre achilie, anemia feriprivă (de tip Schulten), anemia pernicioasă, cancerul gastric şi hipotiroidism.

În lumina cercetărilor noastre, factorul ereditar apare ca una dintre legăturile cauzale existente între hipertensiunea arterială şi ateroscleroză, ca şi între celelalte boli asociate amintite. Aceasta explică asociaţia lor clinică şi reprezintă unul dintre elementele substratului etiopatogenetic al acestei asociaţii.

Potenţialul evolutiv patologic care se moşteneşte poate să se transforme, aşa cum s-a amintit, într-una din bolile respective sub influenţa unor factori particulari de mediu, care intervin în cursul vieţii individului. Ar fi necesar deci să se studieze, prin observaţii clinice de lungă durată, acest proces de transformare din potenţialitate în actualitate pînă la constituirea bolii clinic manifeste. Din păcate, numărul cercetărilor făcute în această direcţie este relativ restrîns. Semnalăm lucrările lui Hines, Perera, C. B. Thomas referitoare la modificările tensionale şi destinul acestora la descendenţii din familii de hipertensivi. La fel, cercetările lui Joslin şi Pavel, făcute la familii de diabetici. Alţi autori au studiat colesterolemia în familiile hipertensivilor şi semnificaţia lor ca factor de risc pentru ateroscleroză. Nu există însă cercetări sistematice, care să studieze simultan şi sistematic apariţia concomitentă a hipertensiunii, aterosclerozei, obezităţii şi diabetului. Referindu-se la acest aspect, C. B. Thomas scrie, în articolul *The familial occurence of hypertension and coronary artery disease with observation concerning obesity and diabetes*, că, după informaţiile pe care le are, nu există în literatura de specialitate lucrări care să studieze acest aspect. Dahl ajunge la aceeaşi

concluzie (1963) și consideră că astfel de lucrări sînt extrem de interesante și de mare actualitate.

Influența factorilor de mediu înconjurător rezultă din studiul comparativ al structurii morbidității și al cauzelor de deces în sînul unor populații care au condiții deosebite de viață și de muncă. În țările înapoiate din punct de vedere social-economic, bolile infecțioase, și în particular tuberculoza, sînt frecvente, mortalitatea infantilă este ridicată. În țările înaintate, prima cauză de moarte o constituie bolile cardio-vasculare: hipertensiunea, coronaropatiile, accidentele vasculare cerebrale.

În țara noastră, tipul de morbiditate s-a schimbat într-un timp relativ scurt, de două-trei decenii. În felul acesta, poate că noi am putut sesiza cu mai multă ușurință rolul factorilor de mediu extern.

Analiza calitativă a deceselor prin boli cardiovasculare din orașul Cluj a scos în evidență două aspecte:

a) față de procentul de 57,6% cardiopatii reumatismale și 29,6% cardiopatii arteriale din anii 1935—1939, se constată 30,5%, respectiv 52,5%, în perioada 1955—1959; deci creșterea, cel puțin relativă, a frecvenței hipertensiunii și aterosclerozei;

b) s-a mai remarcat că procentajul celor două boli a crescut paralel.

Am analizat, împreună cu un grup de colaboratori, cele 16 765 de protocoale de autopsii executate în Serviciul de prosectură al orașului Cluj între anii 1907 și 1957. Am constatat că, în primele trei decenii ale acestei perioade, frecvența cazurilor de infarct miocardic este foarte scăzută (0,015% din totalul necropsiilor) și aproape constantă. Începînd cu anul 1937 se constată o creștere rapidă, în ultima decadă procentul cazurilor fiind de 6 ori mai mare (0,9%).

De observat că înmulțirea cazurilor de infarct miocardic a precedat schimbările social-economice, apărînd într-o perioadă cînd durata medie a vieții la noi era de-abia de 43 de ani. Se poate presupune deci că principala cauză a fost viața stressantă care a început deja în anii ce au precedat cel de-al doilea război mondial. Abia în timpul din urmă, cînd durata medie a vieții a crescut la 63 de ani, pot fi incriminați și alți factori ai vieții moderne.

Experiența clinică ne mai arată că hipertensiunea și coronaropatiile apar tot mai des în colectivități în care înainte erau rare, de exemplu în mediul rural, la țărani. Pe de altă parte, observăm și noi relativ des infarct miocardic la o vîrstă mai tînără.

Mediul înconjurător este de o extremă complexitate, iar izolarea diverșilor factori este cît se poate de dificilă. În acest scop ne-am servit de metoda epidemiologică, întrebuințată astăzi pe scară mondială. Am avut posibilitatea de a selecționa în așa fel colectivitățile luate în studiu, încît diferențele de morbiditate să poată fi atribuite cu multă probabilitate unui anumit factor din mediul extern. Așa, de exemplu, pentru a ne documenta asupra rolului alimentației (calorii și grăsimi), am ales sate apropiate, ai căror locuitori se ocupă cu agricultura. Deosebirile au constat în standardul economic al populațiilor respective și, în particular, în alimentație. Pentru stabilirea morbidității, un grup de specialiști au făcut examenul clinic, radiologic, electrocardiografic și colesterolemia la toți locuitorii în vîrstă de 20—50 de ani. Concomitent s-a făcut și ancheta alimentară în familii.

S-a constatat că alimentaţia, sub aspectul conţinutului în calorii şi grăsimi animale, influenţează atît frecvenţa aterosclerozei, cît şi a hipertensiunii arteriale. Alimentaţia bogată în calorii şi grăsimi animale apare deci ca unul dintre factorii care favorizează asocierea dintre hipertensiune şi ateroscleroză. Dar cercetări făcute în alte ţări, la populaţii cu mod de alimentaţie diferit, au scos în evidenţă şi alte aspecte. În anumite regiuni din Japonia, din India sau alte ţări unde se consumă cantităţi relativ mari de sare, hipertensiunea este frecventă; ateroscleroza, în schimb, este rară, probabil din motivul că alimentaţia este mai săracă în grăsimi şi calorii. Astfel de observaţii permit o diferenţiere a factorilor etiologici ai celor două boli. În această privinţă este interesantă acţiunea iodului ingerat (alimente şi apă) şi a guşii. Studiind problema în cîteva sate în care s-au întîlnit cazuri de gușă endemică din regiunea Cluj, am constatat că nivelul colesterolemiei, frecvenţa aterosclerozei şi a hipertensiunii arteriale sînt mai mari decît la locuitorii cu aceeaşi profesiune şi alimentaţie din alte sate, apropiate, dar fără guşă endemică. Dacă se ia în considerare însă starea funcţională a glandei tiroide, aşa cum a făcut în clinica noastră Vlaicu, se poate constata că hipertensivii prezintă mai des eu- sau hipertiroidism clinic latent, iar în coronaropatii şi în hipertensiune asociată cu ateroscleroză mai des se constată o hipofuncţie tiroidiană. Se poate presupune că starea funcţională a tiroidei ar fi unul dintre factorii care canalizează tulburările fie înspre aparatul circulator, fie pe linia metabolică.

Pentru a aprecia, prin metoda epidemiologică, influenţa stressului, am studiat răspîndirea hipertensiunii şi aterosclerozei în colectivităţi selecţionate după criteriul profesional: agricultori, muncitori din industrie, intelectuali. Am constatat acelaşi paralelism în ceea ce priveşte răspîndirea celor două boli, frecvenţa lor fiind mai mare la intelectuali. Din acest punct de vedere, un rol deosebit de important în producerea ambelor boli îl are schimbarea profesiunii. Am avut posibilitatea de a urmări timp de mai mulţi ani un grup de 197 de persoane, care au trecut de la ocupaţii ce reclamau eforturi fizice la munci cu predominanţă intelectuală şi în funcţii de răspundere. În decurs de patru ani, în grupul studiat frecvenţa hipertensiunii a crescut de la 10,3% la 22,8% şi cea a aterosclerozei de la 6,2% la 12%. La cei mai mulţi a crescut în acelaşi timp şi greutatea corporală. Diferenţele constatate sînt semnificative. Fără îndoială că ar fi interesant să se poată diferenţia în asemenea cazuri partea ce revine eforturilor intelectuale, neadaptării la noul tip de muncă, de partea ce ar putea fi atribuită sedentarismului.

Socotim că o contribuţie la rezolvarea acestei probleme aduce un studiu de mai mulţi ani efectuat de noi în mediul studenţesc. Aceştia făceau parte din aceleaşi grupe de vîrstă, locuiau în cămine, aveau aceeaşi alimentaţie, acelaşi mod de viaţă. Diferenţele constau în gradul de solicitare nervoasă la diversele facultăţi la care erau înscrişi. Am constatat o frecvenţă mai mare a tulburărilor nervoase de tipul nevrozelor cu manifestări viscerovegetative la cei cu un program de învăţămînt mai încărcat. În cadrul acestor tulburări, adeseori s-a înregistrat o labilitate tensională cu tendinţa la creşterea presiunii, şi în multe cazuri o hipertensiune arterială cronică. Într-o altă lucrare am atras atenţia asupra fap-

Scanned with OKEN Scanner

tului că în cadrul nevrozei cu manifestări viscerovegetative se pot asocia modificări tensionale cu tulburări în metabolismul glucidelor și al lipidelor.

Există și critici adresate tezei care atribuie un rol stressului. S-a obiectat că factorii stressanți și stressul mintal nu pot fi apreciați cantitativ; se obiectează de asemenea că participarea sistemului nervos la aceste dereglări funcționale nu poate fi încă exprimată prin dozarea mediatorilor chimici eliberați. Dar acesta nu este un motiv ca clinicianul să-l ignoreze, mai ales că se pot măsura în schimb manifestările funcționale care sînt consecința stressului (creșterea tensiunii arteriale la emoții, modificările lipidice, glucidice).

Fără îndoială, fundamentul fiziopatologic al tulburărilor circulatorii și metabolice este încă insuficient cunoscut și sînt necesare multe cercetări cu caracter analitic pentru a se elucida mecanismele prin care factorii din mediul extern produc creșterea tensiunii arteriale și tulburările de metabolism asociate.

Pentru stadiul actual al cunoștințelor este deosebit de sugestivă prezentarea formulată de Charvat, Dahl și Folkon. După acești autori, „reacția de alarmă-apărare", observată la toate animalele superioare în condiții de stress, capătă la om anumite particularități. În cazul pericolelor inerente relațiilor sociale complexe, la omul civilizat se produce o disociere între reacțiile visceromotorii, hemodinamice și metabolice, pe de o parte, și reacțiile somatomotorii, pe de altă parte, în sensul că acestea din urmă sînt în mare parte sau complet suprimate. Așadar, în stressul mintal apar modificări cardiovasculare și endocrinometabolice, dar nu se produce reacția motorie violentă, care ar consuma energia mobilizată. Din acest motiv, reacțiile metabolice (hiperlipemie, hiperglicemie) și hemodinamice sînt prelungite.

Subliniem aici asocierea tulburărilor hemodinamice și metabolice în cadrul reacțiilor acute de alarmă-apărare. S-a pus, pe bună dreptate, întrebarea în ce măsură modificările circulatorii și metabolice pot deveni de durată, cronice. Problema nu se poate rezolva decît prin observații de lungă durată făcute pe loturi de indivizi selecționați după criterii științifice. Unele constatări făcute în timpul războiului, precum și cîteva din datele pe care le-am prezentat, par a încuraja un răspuns pozitiv.

Este indiscutabil că stressurile ce provin din mediul vieții sociale au o semnificație deosebită de la om la om și că gradul perturbărilor funcționale și metabolice variază în funcție de particularitățile constituționale ale individului. Aici se încadrează predispoziția ereditară, starea funcțională a glandelor endocrine și, în fine, a particularităților aparatelor efectoare.

Concluziile la care am ajuns sînt următoarele:

Hipertensiunea arterială, ateroscleroza și celelalte boli asociate provin din interacțiunea dintre factorii genetici și numeroși factori ai mediului înconjurător.

Asocierea lor se datorește fondului ereditar comun și acțiunii favorizante a unora dintre factorii mediului extern (alimentația bogată în calorii și grăsimi animale, profesiunea, schimbarea profesiunii). Tulburările astfel produse, la rîndul lor, se pot diferenția atît datorită altor

factori ai mediului extern (alimentaţia săracă în grăsimi, bogată în sare), cît şi datorită particularităţilor dobîndite ale unor sisteme efectoare.

Cunoaşterea legăturilor dintre hipertensiunea arterială, ateroscleroză şi celelalte boli asociate are o însemnătate deosebită pentru clinician, în vederea stabilirii diagnosticului şi a măsurilor de profilaxie şi tratament corespunzător.

Institutul de cercetări medicale Cluj

BIBLIOGRAFIE

1. Bjork G., Cor et Vasa, 1964, 6, 169.
2. Charvat J., Dell P. Folkow B., Cardiologia, 1964, 44, 124.
3. Clawson B. J., Amer. Heart J., 1941, 22, 607.
4. Dahl L. K., în Annual Review of Medicine, Palo Alto, California, U.S.A., 1963, 14, 69.
5. Epstein F. H., *Epidemiology of coronary heart disease*, în *Modern trends in cardiology*, Londra, Butterworths, 1960, p. 155.
6. Friedberg C. K., *Diseases of the Heart*, Philadelphia, Saunders, 1963.
7. Gertler M. a. White P. D., *Coronary Heart Disease in young adults*, Cambridge, Harvard Univ. Press, 1964.
8. Hochrein M. u. Schleicher L., *Herz Kreislauferkrankungen*, vol. 2, Darmstadt, D. Steinkopff, 1959, 1 348.
9. Keys a. Blackburn H., Progress in cardio-vascular disease, 1963, 6, 14.
10. Miasnikov L. A., *Ateroskleroz*, Moscova, Medghiz, 1960.
11. Moga A., Med. int., 1962, 5, 513.
12. Moga A., Dobo S., Horovitz V. şi Roşu I., Viaţa med., 1954, 3, 49.
13. Moga A., Dobo S., Horovitz V., Rotta L. şi Rusu M., Bul. St. Acad. R.P.R., Secţ. St. Med., 1955, 3, 695.
14. Moga A., Dobo S., Obrascu C., Pop V., Suciu I., Vlaicu R. şi Veis L., Bul. ştiinţ. Acad. R.P.R., Secţia şt. med., 1956, 2, 371.
15. Moga A., Cofaru D., Dobo S., Văgăunescu G., Suciu I. şi Uza G., Rev. med. chir. Iaşi, 1956, 3, 19.
16. Moga A. şi Haragus St., *Ateroscleroza*, Bucureşti, Edit. Acad. R.P.R., 1963.
17. Moga A., Haragus St., Cofaru D. şi Orha I., St. cerc. med. Cluj, 1960, 1, 7.
18. Moga A. şi Orha I., Clujul medical, 1957, 3, 5.
19. Moga A. şi Orha I., St. cerc. med. Cluj, 1963, 1, 153.
20. Moga A., Orha I. şi Popescu T., Proc. IV Congr. Europ. Cardiol. Praga, aug. 1964, Abstr., p. 223.
21. Moga A., Orha I., Popescu T. şi Ilea V., Lucrările Ses. Acad. R.P.R., Cluj, 10—11 dec. 1964.
22. Moga A., Orha I., Popescu T. şi Ilea V., Lucrările Conf. naţ. de gerontologie Deva, iunie 1964.
23. Moga A., Orha I. şi Văgăunescu G., Med. int., 1960, 4, 341.
24. Moga A. şi Pitea P., St. cerc. endocrinol., 1965, 3, 233.
25. Moga A., Pitea P. şi Cofaru D., St. cerc. med., 1963, 1, 13.
26. Moga A., Pitea P., Cofaru D. şi Simplăceanu A., St. cerc. med. Cluj, 1959, 2, 165.
27. Moga A., Vlaicu R., Pitea P., Butnaru J., Cofaru D., Missits P. şi Macarovits R., St. cerc. med. Cluj, 1962, 1, 105.
28. Orha I., Teză de doctorat, I.M.F., Cluj, 1966.

Scanned with OKEN Scanner

ELECTROLIȚII DIN PLASMA SANGUINĂ ÎN DIFERITELE STADII ALE INSUFICIENȚEI CARDIACE

DE

I. ENESCU, V. TACU și O. HODAN

616.12—008.64 :611—018.54

Autorii au studiat concentrația Na, K și Cl din plasma sanguină, precum și variațiile concentrației și eliminarea lor prin urină timp de 4—5 zile pe un număr de 56 de bolnavi cu diferite grade de insuficiență cardiacă cronică congestivă, care n-au fost supuși unui tratament medicamentos.

Concentrația Na din plasmă a fost găsită în limite normale (135—148 mEg/l) în jumătate din cazuri și mai mică decît 135 mEq în cealaltă jumătate din cazuri. Nu s-a constatat o deosebire evidentă în ce privește concentrația Na plasmatic în diferite forme de insuficiență cardiacă. În zilele următoare, concentrația scade în aproximativ două treimi din cazuri. Micșorarea concentrației este în parte, datorită regimului alimentar sărac în sare și eliminării de Na prin urină, la care se adaugă și o distribuție anormală a Na, ionii de Na trecînd într-o cantitate mai mare din lichidele extracelulare în celule și țesuturi.

Concentrația K din plasmă a fost găsită în formele severe și moderate în limite normale (3,6—5 mEq/l) în 80% din cazuri și în toate cazurile de insuficiență cardiacă ușoară. În zilele următoare, concentrația are tendință să crească în mai mult de jumătate din cazuri. Creșterea concentrației nu poate fi explicată decît prin trecerea K din celule în lichidele extracelulare. Este posibil ca ieșirea K din celule să fie în legătură cu pătrunderea Na în celule în urma unor tulburări metabolice la nivelul celulelor.

Modificările concentrației Cl din plasmă sînt mai puțin însemnate decît ale Na. Variațiile concentrației Cl plasmatic par să fie în legătură nu numai cu ale Na, ci și cu ale K.

Modificările concentrațiilor Na, K și Cl din plasmă, precum și variațiile lor zilnice, nu evidențiază decît într-o prea mică măsură tulburările care se produc în organism în insuficiența cardiacă cronică. Modificările plasmei sînt mai puțin însemnate decît modificările sau tulburările care se petrec în restul organismului.

În insuficiența cardiacă cronică, congestivă, se produc tulburări în conținutul apei și electroliților organismului mai mult sau mai puțin importante, după stadiul insuficienței.

Volumul apei din organism crește în raport cu gravitatea insuficienței. Volumul apei extracelulare este totdeauna mărit, iar în ce privește apa intracelulară, după unii autori (Friedberg (5)), este crescută, pe cînd după alți autori, printre care Fabre (3), ea nu este modificată într-un mod semnificativ.

Scanned with OKEN Scanner

Volumul interstiţial creşte mai mult decît volumul plasmatic: volumul interstiţial poate creşte de la 9,4 l pînă la 20 l, iar volumul plasmei de la 3,5 l pînă la 5 l, ceea ce înseamnă că volumul plasmei este menţinut la un nivel mai stabil. Creşterea lichidului extracelular precedă primele semne ale insuficienţei cardiace.

Retenţia apei este secundară retenţiei de sodiu, care reprezintă tulburarea cea mai importantă, fundamentală în insuficienţa cardiacă cronică.

Sodiul total al unui adult de 70 kg este aproximativ de 4 200 mEq, ceea ce înseamnă 58 mEq/kg. El se află sub două forme: Na difuzibil (*exchangeable*) şi Na fix din celule şi ţesuturi. Sodiul difuzibil reprezintă numai 70% din Na total, fiindcă numai 10% din Na oaselor ia parte la schimburile care se petrec în organism. Sodiul este cel mai important cation din lichidele extracelulare. Cantitatea totală a Na extracelular este de 56,6 mEq/Kg, adică 97,6% din cantitatea totală din organism, pe cînd Na intracelular este de numai 1,4 mEq/kg şi reprezintă numai 2,4% din cantitatea totală.

Dintre ceilalţi electroliţi ale căror tulburări sînt mai importante şi au fost mai bine studiate sînt potasiul şi clorul.

Potasiul din organism este de 52,8 mEq/kg de greutate corporală (aprox. 3 700 mEq pentru un adult de 70 kg). Cea mai mare cantitate se găseşte intracelular legat de albumine, fosfaţi şi glicogen. Cantitatea totală a K intracelular este de 48,3 mEq/kg sau 89,6% din K total, iar cantitatea totală a K extracelular este de numai 5,5 mEq/kg sau 10,4% din K total (Siegenthaler (9)).

Clorul este cel mai important anion din plasmă şi din lichidele interstiţiale. Cantitatea totală a unui adult de 70 kg este aprox. de 2 200 mEq. Clorul extracelular total este de 28,9 mEq/kg şi reprezintă 87,8% din Cl total al organismului, pe cînd Cl intracelular este numai de 4,1 mEq/kg, ceea ce înseamnă 12,4% din cantitatea totală din organism. Eliminarea clorului însoţeşte eliminarea sodiului fără ca aceşti ioni să fie eliminaţi în proporţii constante. Clorul se elimină şi împreună cu amoniul, potasiul şi calciul.

În insuficienţa cardiacă, tulburarea principală constă în retenţia sodiului cu creşterea cantităţii totale a Na din organism şi pierderea potasiului cu diminuarea lui din celule. În acelaşi timp, repartiţia Na şi K între lichidul extracelular şi compartimentul celular este modificată.

Cele mai multe cercetări clinice au avut ca obiectiv modificările electroliţilor din lichidul extracelular şi în special din plasma sanguină, care sînt mai uşor de studiat.

În ce priveşte concentrarea electroliţilor din plasma adultului normal, există mici diferenţe între valorile considerate normale de diferiţi autori.

După J. Fabre (3), electroliţii din plasmă exprimaţi în mEq/l sînt:

Cationi		Anioni	
Na	142 (133—148)	Cl	103 (98—107)
K	4,3 (3,6—5)	Bicarbonat	25 (23—28)
Ca	5 (4,5—5,5)	Sulfat	1 (0,6—1,2)
		Fosfat	2,6 (2,2—4,7)

La cardiacii decompensați, Fabre (3) a găsit electroliții din plasmă în concentrare normală și numai în 12 din 163 de cazuri există o hiponatremie (sub 136 mEq/l), provocată însă de o altă cauză decît insuficiența cardiacă.

După Friedberg (5), concentrarea Na și K în plasmă la bolnavii cu insuficiență cardiacă este în limite normale. Valori de 130—140 mEq, constatate de unii autori, trebuie considerate ca valori mici, dar în limite normale. Scăderi mai mari ale concentrației Na sînt în general datorite restricției sării, diureticelor mercuriale sau altor cauze decît insuficiența cardiacă. Hiponatremii care nu sînt consecința diureticelor sau restricției de sare se pot întîlni însă în unele cazuri de insuficiențe grave. În aceste cazuri de hiponatremie pronunțată (100—128 mEq/l), Na total din organism poate fi însă considerabil mărit. Acest fapt a fost explicat prin creșterea volumului de apă (hiponatremie prin diluție) sau printr-o distribuție anormală a Na, care este reținut în celule și unele rezervoare (oase, cartilaje, țesut conjunctiv). În insuficiența cardiacă, K celular este diminuat, pe cînd Na este crescut, ca și cum s-ar efectua un schimb între K și Na.

Flear și Hughes (4) au determinat concentrațiile de Na, K și Cl din plasmă, precum și variațiile zilnice ale acestor electroliți la normali și la bolnavii cu insuficiență cardiacă. Valorile normale ale concentrației, constatate de acești autori, sînt asemănătoare cu cele stabilite de Wooton și King și diferă prea puțin de ale lui Fabre. Variațiile zilnice la normali au fost la bărbați de 1—1,4% pentru Na, 6,9—8% pentru K și 1,4—1,7% pentru Cl, iar la femei de 0,5—0,6% pentru Na, 5,2—6,2% pentru K și 1,8—1,9% pentru Cl. Coeficienții medii ai variației sînt 0,95 pentru Na, 6—8% pentru K și 1,7% pentru Cl.

La bolnavii cu insuficiență cardiacă, Flear și Hughes au constatat modificări atît ale concentrației, cît și ale coeficientului de variație al electroliților. Concentrația Na la internare a fost în medie de 133 mEq/l în formele ușoare, 132 în cele moderate, 130 în cele grave și 128 în cele fatale, și a Cl, în aceeași ordine a gravității: 102, 101, 100 și 98 mEq/l, iar a K de 4,3 4,7, 4,8 și 5 mEq/l. Reiese din aceste cercetări că concentrația Na și Cl era diminuată, pe cînd a K era crescută în momentul internării. Aceste modificări patologice s-au accentuat în timpul cît bolnavii au fost internați fără a fi supuși unui tratament. Na a scăzut și mai mult la 128, 126, 125 și 121 mEq/l, de asemenea Cl la 97, 96, 95 și 88, pe cînd K a crescut la 4,8, 5,2, 5,7 și 6,3 mEq/l. Coeficienții de variație la % pentru Na și K sînt mai mari decît la normali. Variațiile zilnice ale Na și K la același bolnav în timpul internării sînt cu atît mai însemnate, cu cît valorile Na la internare sînt mai mici și cele mai mari variații au fost găsite în cazurile fatale. Rezultatele acestor cercetări sugerează ideea că reglarea Na și K din lichidul extracelular este cu atît mai imperfectă, cu cît insuficiența cardiacă este mai gravă. După Flear și Hughes, este posibil să intervină factori celulari, care fac ca distribuția ionilor între lichidele celulare și extracelulare să fie mai puțin constantă decît la normali.

H. Olesen (8) a constatat la cardiacii cu edeme micșorarea K *exchangeable* total din organism și creșterea Na și Cl difuzibil (*exchangeable*), precum și a volumului apei extracelulare. Valori mici ale Na din plasmă au

fost observate în cazurile în care Na difuzibil din organism era crescut, ceea ce face să se creadă că în aceste cazuri era o hiponatremie prin diluţie. N-a constatat o corelaţie între concentraţia K şi a Cl din ser şi K şi Cl difuzibil. Autorul ajunge la concluzia că faza intracelulară şi probabil ţesutul adipos au un rol important în modificările compoziţiei organismului în bolile inimii.

R. Axelrod (1), studiind relaţiile dintre concentraţia Na şi K din serul sanguin şi eliminarea lor prin rinichi, a găsit că urina eliminată în timpul dispariţiei edemelor este hipotonică faţă de serul sanguin în ce priveşte conţinutul în Na şi K şi cu toată eliminarea mai mare de apă decît de Na şi K, concentrarea serului sanguin nu se modifică, indicînd că în organism se petrec o redistribuţie şi o inactivare osmotică a ionilor.

M. Lilis, P. Teodorescu şi colab. (7) au constatat modificări semnificative ale valorilor Na şi K în spaţiul extracelular, fără nici un raport cu pierderile renale şi extrarenale, ceea ce i-a făcut să admită existenţa unui mecanism de redistribuţie internă a electroliţilor, independent de reglarea renală a Na şi K atît la cardiaci cît şi la necardiaci. Deficitul net în spaţiul extracelular era însoţit de creşterea K în hematii, ceea ce traduce trecerea posibilă a K în celule.

CERCETĂRI PERSONALE

Cercetările noastre au fost făcute pe un număr de 56 de bolnavi cu insuficienţă cardiacă, dintre care 19 cu o formă severă, 24 moderată şi 13 uşoară.

S-au determinat concentraţia Na, K şi Kl din plasma sanguină în prima zi şi modificările concentraţiei acestor electroliţi în următoarele 4—5 zile după internare, fără ca bolnavii să fi primit un medicament. În acelaşi timp s-a controlat diureza, precum şi eliminările de Na, K şi Cl prin urină în primele 4—5 zile după internare. Bolnavii au primit o alimentaţie săracă în sare, regimul fără sare al spitalului.

TEHNICA

Sîngele a fost recoltat prin puncţie în vena cubitală fără stază. Plasma a fost separată prin centrifugare imediată la 3 000 ture/min. Pentru determinarea Na şi K în plasmă şi urină, s-a folosit metoda fotometriei cu flacără, cu fotometrul cu flacără Zeiss Model III. Aparatul a fost etalonat după procedeul descris în *Techniques de réanimation médicale et de contrôle de l'équilibre humoral*, J. Hamburger, G. Richet şi J. Crossier (6). Clorul plasmatic s-a determinat prin metoda Volhard-Charpentier în $mg^0/_{00}$ şi apoi s-a transformat în mEq/l. Clorul urinar s-a determinat prin metoda Volhard, calculîndu-se clorul din clorura de sodiu în $g^0/_{00}$ şi pe urmă s-a transformat în mEq/l.

REZULTATE

În tabelul nr. 1, în care sînt rezumate rezultatele cercetărilor noastre, sînt redate numai valorile găsite în prima, a patra şi a cincea zi după internare. În rubrica „Variaţiile absolute şi coeficienţii de variaţie", în primul rînd sînt indicate variaţiile absolute în mEq/l şi în al doilea rînd

Tabelul nr. 1

Insuficiența cardiacă severă

Nr.	Numele	Vîrsta sexul	Concentrarea în plasmă la internare mEq/l			Variațiile absolute — Coeficienții de variație %			Volumul urinii în 24 ore ml		Electroliți în urină. Concentrarea în mEq/l Cantitatea totală eliminată în 24 ore, în mEq					
											Na		K		Cl	
			Na	K	Cl	Na	K	Cl	I	II	I	II	I	II	I	II
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1.	O.E.	58 f	140	4,1	99,7	−5 −3,6	+0,8 +16	+1,7 +1,68	480	540	36 17,3	60,5 32,6	25 12	41 22	27,3 13,1	56,3 30,4
2.	G.I.	66 m	135	4	96	−1 −0,7	+0,9 +18	0	500	1 100	105 52,5	95 105,6	45 22,5	18 19,8	92,2 46,1	87,1 95,8
3.	P.Gl.	36 f	140	4,5	102	−13,5 −9	−0,75 −16,6	0	500	400	26 13	22,8 8,8	21 10,5	18 7,2	23 11,5	18,7 7,4
4.	P.M.	62 f	140	3,9	102	−5 −3,5	+0,6 +13,3	0	350	600	18 6,3	16 15,6	21 7,35	28 16,8	16 5,4	22,2 13,2
5.	M.M.	62 f	140	4,1	102	−3 −2,14	+1,1 +18	0	500	550	67 33,5	100 55	20 10	28 15,4	61,5 30,7	95,7 52,7
6.	C.Tr.	56	140	3,5	102	a primit digitală			800	—	26 20,8	— —	43 34,4	— —	19 15,2	— —
7.	R.C.	63 m	146	4	102	−6 −4	+0,7 +15	=1 +0,98	850	700	78 66,3	98 68,6	23 19,5	39 27,3	71,8 61	87,7 61,3
8.	E.I.	54 m	141	4,4	107	−1 −0,7	−0,3 −0,8	−1 −0,9	1 000	900	100 100	55 49,5	40 40	25 22,5	93,9 93,9	44,4 39,9
9.	S.M.	68 f	145	3	107	−12 −8,2	+1,2 +28	−3 −2,8	750	900	108 81	100 90	28 21	30 27	95,7 71,7	100 90
10.	B.A.	72 f	125	4,4	97	+10 +7,4	+0,4 +8,3	+6 +5,8	600	2 000	113 67,8	35 70	30 18	25 50	107,6 64,5	30,7 61,4
11.	H.A.	69 f	127	4,2	100	+8 +6	−0,2 −4,7	+3 +2,9	400	500	32 12,8	54 27	48 19,2	25 12,5	29 11,6	47 23,5

Scanned with OKEN Scanner

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
12.	D.C.	76 m	130	4,8	102	0	+0,2 +0,4	0	1 000	1 000	96 96	100 100	32 32	30 30	85,4 85,4	95,7 95,7
13.	P.A.	56 f	126	3,3	100	0	+0,8 +19	+2 +1,9	100	200	26 2,6	22 4,4	41 4,1	60 12	22,2 2,2	20,4 4
14.	V.I.	59 m	127	3,7	98,5	−3 −2,37	+0,2 +5	−1,5 −1,5	300	380	32 9,6	26 9,88	40 12	46 17,5	20 6	17 6,4
15.	V.M.	50 f	129	4	103	−5 −3,8	+1 +20	+0,5 +48	280	200	16 4,48	15 3	47 13,23	16 13	13 3,6	13 2,6
16.	D.M.	66 f	127	5,2	103,5	−2 −1,57	−0,7 −13	−0,5 −0,48	300	500	103 30,9	20 10	39 11,7	16 8	103 30,9	97 48,5
17.	V.L.	57 f	121	5,3	102,5	+5 +4,1	0	+1,5 +1,4	800	850	56 44,8	50 42,5	32 25,6	36 30,6	52,9 42,3	35,8 30,4
18.	A.M.	65 f	125	4,8	104	−1 −0,8	−0,8 −16,6	−1 −0,9	500	250	51 25,5	20 5	45 22,7	15 3,7	45,1 22,5	18,7 4,6
19.	A.E.	52 f	138	4	106	−10 −7,2	−0,5 −12	−1,5 −1,4	400	500	30 12	28 14	27 10,8	18 9	23 9,2	22 11

Insuficiența cardiacă moderată

20.	G.R.	55 f	148	4	95,7	− 8 − 5,4	+1,1 +21,5	+ 2,8 + 2,8	400	500	115 46	135 67,5	50 20	51 25,5	105 42	119 59
21.	D.E.	53 f	148	4	104	−13 − 8,8	+ 1 +20	− 2 − 1,9	300	650	210,3 63	90 58,5	20 6	18 11,7	87,1 26,1	87 56,5
22.	V.M.	56 m	127	4,2	102	+ 3 + 2,3	0	0	1 000	1 200	58 58	65 78	22 22	49 58,8	54,7 54,7	58 69,6
23.	V.C.	28 m	131	4,6	98	+ 2 + 1,5	−0,7 −15	+ 4 + 3,9	1 800	1 800	112 201	1 182 212	19 34,2	28 50,4	102 183	109 196,2
24.	M.I.	69 f	134	4,2	102	− 1 − 0,7	+ 0,2 + 4,5	0	450	850	87 39,5	110 55	25 13,8	28 15,8	82,1 36,9	102 86,7
25.	C.C.	21 m	135	4,1	102	− 1 − 0,7	+ 0,1 + 2,4	0	450	550	72 62,4	80 44	36 16,2	40 22	68,3 30,7	76,9 42,2
26.	C.L.	54 f	130	4,2	102	− 1 − 0,7	+ 0,2 + 4,5	0	900	1 100	61 60	66 72,6	32 28,8	42 46,2	58 52,2	61,5 67,6

Scanned with OKEN Scanner

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
27.	H.A.	59 f	133	3,5	102	+ 2,3 + 1,5	+ 0,3 + 8	0	650	700	36 23,4	35 24,5	10 6,5	18 12,6	32,4 21	32,4 22,6
28.	N.A.	43 f	130	4,1	102	+ 4 + 3	+ 0,3 + 6,8	0	400	800	107 42,8	105 84	30 12	21 16,8	102 40,8	99,1 79,2
29.	S.M.	73 f	146	3,5	102	− 6 − 4,1	+ 0,5 +12	+ 1 + 0,91	650	900	23 15	105 94,5	18 11,7	22,5 20,2	18,7 12,1	99,1 89,1
30.	S.P.	60 f	136	5,5	104	−12 −10,3	− 0,4 − 7,3	− 7,7 − 7	1 000	1 000	64 64	90 90	14 14	35 35	57 57	82,1 82,1
31.	D.C.	70 m	132	4,4	100	− 2 − 1,5	+ 0,8 +15	+ 2 + 1,6	750	800	100 75	65 52	33 24,7	32 25,6	95,7 71,7	64,9 51,9
32.	R. Gh.	57 m	140	4,2	104	−10 − 7	− 0,2 − 4	− 2 − 1,9	700	500	22,5 15,7	36 18	18 12,6	14 7	28,4 19,8	32,4 16,2
33.	C.V.	41 m	130	4,6	103	− 4 − 3	−0,2 − 4,3	− 5 − 4,4	700	710	22 15,4	54 38,3	18 12,6	22 15,6	20,4 14,2	47 33,3
34.	C.C.	33 m	125	5,4	98	0	− 0,1 − 1,8	0	450	500	25 11,25	16 8	18 8,1	10 5	23 10,3	13,5 6,8
35.	Cl.V.	39 f	140	4,2	106	−10 − 7,1	+ 0,2 + 4,5	− 2 − 1,9	500	1 750	135 67	54 94,5	26 13	18 31,5	134 67	34 64,7
36.	C.E.	58 f	135	5	107	− 9 − 6,6	− 0,4 − 8	− 3 − 2,8	900	950	65 58,5	42 39,9	21 18,9	40 38	59 53,1	41 38,9
37.	B.V.	38 f	130	4,6	104	− 2 − 1,54	− 0,4 − 8,7	− 0,5 − 0,48	650	1 650	130 84,5	108 178	65 42,25	21 34,6	121 78,6	97 160
38.	B.I.	44 m	136	4,6	104,5	− 1 − 0,73	0	− 0,5 − 0,48	550	900	54 29,7	108 97,2	28 15,4	20 18	52,9 29,1	102 91,8
39.	V.C.	28 m	127	4,9	104	− 2 − 1,57	− 0,9 −18	− 0,5 −48	800	—	120 96	—	28 22,4	—	116 92,8	— —
40.	S.C.	42 f	135	4,4	106	− 5 − 3,7	+ 0,4 + 9	− 1 − 0,94	500	500	107 53,5	45 22,5	60 30	48 24	94 47	39 19,5
41.	I.N.	31 m	130	5,1	105	− 1 − 0,7	− 0,5 −9,8	− 0,5 − 0,47	900	500	100 90	113 36,5	25 22,5	37 18,5	96 86,4	105 52,5

Scanned with OKEN Scanner

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
42.	P.I.	80 m	127	4,1	104,5	+11 + 8,6	— 0,1 — 2,4	+ 1,5 + 1,4	700	2 400	60 42	128 307,2	20 14	20 48	54,7 43	124 29
43.	C.A.	58 m	137	4	106,5	+ 7 + 5,1	— 0,3 — 7,5	+ 0,4 + 0,37	700	1 650	115 80,5	196 223,4	25 17,5	9 14,8	99,1 69,5	189 311,8
						Insuficiența cardiacă ușoară										
44.	G.A.	28 f	148	4,3	102	—15 —10	+ 0,8 +15,7	— 6 — 5,9	300	900	107 32,1	102 91,8	10 3	21 18	100 30	95,7 86,1
45.	I.V.	75 m	139	5,1	102	a primit digitală			1 400	—	120 168	—	15 21	—	29 40,6	—
46.	B.M.	71 f	134	4,2	102	a primit digitală			800	—	68 59,4	—	34 27,2	—	64,9 51,9	—
47.	S.M.	26 m	147	3,6	102	—14 — 9,5	+ 0,4 +10	0	300	800	67 20	105 84	26 7,8	46 36,8	61,5 18,4	99,1 79,2
48.	T.C.	50 f	140	4,2	106	— 6 — 4,5	0	— 4 — 3,8	700	1 200	127 88,9	115 138	18 12,6	14 16,8	119 88,3	102 122,2
49.	P.N.	55 f	140	3,5	105	— 7 —5	+ 1 + 22	— 3 —2,8	500	600	56 28	108 64,8	35 17,5	38 22,8	49,5 24,7	95,7 57,4
50.	I.Pr.	37 f	135	4,8	104	—4 —3	—0,2 —4	—4 —3,8	nu s-a recol-tat	500	—	104 52	—	33 17,5	—	96 48
51.	T.O.	40 f	129	4,8	103	0	+ 0,5 + 9,4	0	1300	1 200	103 33,9	90 108	21 27,3	31 37,2	92,2 119,8	85,4 102,4
52.	A.E.	77 f	135	4,3	104	— 7 — 5,1	+ 0,7 +14	— 2 —1,9	500	1 830	112 56	107 195,8	30 15	24 43,9	102 51	100 183
53.	M.Fr.	50 f	130	4,1	103	— 1 — 0,74	+ 0,9 +18	— 2 — 1,9	970	1 300	52 50,4	36 46,8	24 32,8	20 26	49 47,5	34 44,2
54.	L.V.	65 m	125	4,2	100	+ 1 + 0,8	— 0,1 — 2,4	0	250	700	56 14	36 25,2	39 9,7	30 21	51 12,7	34 23,8
55.	H.Z.	59 f	130	5	103,5	0	— 0,4 — 8	+ 0,5 + 0,48	450	1 300	100 45	37 48,1	40 18	10 13	87 39,1	34 44,2
56.	I.E.	73 f	130	4	105,5	+10,7 + 8	—	+ 1,8 + 1,7	400	850	100 40	102 86,7	25 10	30 25,5	94 37,6	100 85

Scanned with OKEN Scanner

(dedesubt) coeficienții de variație la %, după Flear și Hughes. În ce privește diureza și electroliții din urină, sînt menționate de asemenea valorile găsite în prima zi (notată I) și în a cincea zi (notată II). În rubrica „Electroliții din urină", în primul rînd sînt trecute concentrațiile în mEq/l și dedesubt cantitatea totală eliminată în mEq/24 ore.

DISCUȚII

Dacă comparăm concentrațiile Na, K și Cl din plasmă și variațiile lor zilnice în cele 3 forme de insuficiență cardiacă, constatăm următoarele :

Concentrația Na din plasmă în ziua internării a fost :

Forma severă	În limite normale	în 52,6%	cazuri
	Mai puțin ca 135 mEq/l	în 47,4%	„
Forma moderată	În limite normale	în 45,9%	„
	Mai puțin ca 135 mEq/l	în 54,2%	„
Forma ușoară	În limite normale	în 53,8%	„
	Mai puțin ca 135 mEq/l	în 48,2%	„

În ce privește modificările concentrației Na din plasmă în zilele următoare :

Forma severă	Scade	în 72,2%	cazuri
	Crește	în 16,6%	„
	Nu se modifică	în 11,2%	„
Forma moderată	Scade	în 70,8%	„
	Crește	în 25 %	„
	Nu se modifică	în 4,2%	„
Forma ușoară	Scade	în 63,6%	„
	Crește	în 18,2%	„
	Nu se modifică	în 18,2%	„

Concentrația K din plasmă în ziua internării a fost :

Forma severă	În limite normale	în 79,0%	cazuri
	Mai puțin ca 3,5 mEq/l	în 10,5%	„
	Peste 5 mEq/l	în 10,5%	„
Forma moderată	În limite normale	în 79,2%	„
	Mai puțin ca 3,6 mEq/l	în 8,3%	„
	Peste 5 mEq/l	în 12,5%	„
Forma ușoară	În limite normale	în 100%	„

Modificările concentrației K din plasmă în zilele următoare au fost :

Forma severă	Scade	în 33,3%	cazuri
	Crește	în 66,7%	„
Forma moderată	Scade	în 45,8%	„
	Crește	în 45,8%	„
	Nu se modifică	în 8,4%	„

Forma uşoară	Scade	în 30%	cazuri
	Creşte	în 60%	„
	Nu se modifică	în 10%	„

Concentraţia Cl din plasmă în ziua internării a fost :

Forma severă	În limite normale	în 89,4%	cazuri
	Mai puţin ca 98 mEq/l	în 10,6%	„
Forma moderată	În limite normale	în 95,8%	„
	Mai puţin ca 98 mEq/l	în 4,2%	„
Forma uşoară	În limite normale	în 100%	„

Modificările concentraţiei Cl din plasmă în zilele următoare au fost :

Forma severă	Creşte	în 38,8%	cazuri
	Scade	în 33,4%	„
	Nu se modifică	în 27,8%	„
Forma moderată	Creşte	în 25 %	„
	Scade	în 45,8%	„
	Nu se modifică	în 29,2%	„
Forma uşoară	Creşte	în 18,2%	„
	Scade	în 54,6%	„
	Nu se modifică	în 18,2%	„

În rezumat, modificările electroliţilor Na, K şi Cl din plasma sanguină în cursul diferitelor forme de insuficienţă cardiacă au fost următoarele :

Sodiul a fost găsit în limite normale în jumătate din cazuri şi într-o concentrare mai mică decît 135 mEq/l în altă jumătate din cazuri. N-am găsit nici într-un caz concentrări care să depăşească 148 mEq/l, pe care am considerat-o maximă normală. N-am constatat o deosebire evidentă în ce priveşte concentraţia Na plasmatic în diferite forme de insuficienţă cardiacă în sensul vederilor lui Flear şi Hughes.

În zilele următoare, după internare, Na plasmatic scade în două treimi din cazuri fără nici un tratament medicamentos, dar în unele cazuri — mai puţine — el poate creşte fără să depăşească însă limitele normale. Micşorarea concentraţiei Na plasmatic este în parte datorită regimului alimentar sărac în sare şi eliminării lui prin urină, dar în unele cazuri intervin, desigur, şi alţi factori, şi anume o distribuţie anormală a ionilor de Na, care trec în celule. Pentru aceasta ar pleda două fapte constatate şi de noi : 1) nu există un raport între cantitatea totală de Na eliminat în 24 de ore şi modificările concentraţiei lui în plasmă şi 2) concentraţia Na din urină este mai mică decît aceea din plasmă, ceea ce înseamnă că apa se elimină într-o cantitate mai mare decît Na, fără ca concentraţia Na să crească, ci, din contra, să scadă.

Tot printr-o distribuţie anormală a ionilor de Na, s-ar putea, în parte, explica concentraţiile mici, subnormale ale Na din plasmă, cu toate că cantitatea totală a Na din organism este crescută. Ar putea interveni şi o retenţie de apă mai mare decît de Na şi fără legătură cu aceasta din urmă, după explicaţiile date de alţi autori.

Scanned with OKEN Scanner

Potasiul a fost găsit în formele severe și moderate în limite normale în 80% din cazuri și numai în puține cazuri depășea sau era sub aceste limite. În formele ușoare a fost în toate cazurile în limite normale.

În zilele următoare, concentrația K din plasmă are tendința să crească în mai mult de jumătate din cazuri, contrar a ceea ce se întîmplă cu Na, a cărui concentrație scade. Creșterea concentrației K din plasmă nu poate fi explicată decît prin schimburile intra-extracelulare, ea fiind datorită trecerii K din celule în lichide extracelulare. Fiindcă cantitatea cea mai mare de K se găsește în mușchi, este posibil ca el să provină din mușchi, ceea ce ar însemna că în insuficiența cardiacă severă se produc tulburări metabolice în mușchi. S-ar putea ca ieșirea K din celule să fie în legătură sau în parte datorită pătrunderii Na în celule, ceea ce ar explica în parte și scăderea concentrației Na din plasmă. Este, desigur, greu de explicat faptul că, în cazurile în care se observă o ameliorare mai mult sau mai puțin evidentă după repaus și după un regim alimentar sărac în Na, K continuă să iasă din celule, fiind înlocuit în parte prin Na.

Eliminările K prin urină au crescut în zilele următoare în jumătate din cazurile de insuficiență cardiacă severă și în majoritatea cazurilor de insuficiență moderată și ușoară. Nu există o corelație între modificările concentrației K din plasmă și cantitatea totală eliminată prin urină. În unele cazuri, concentrația K din plasmă crește, cu toate că eliminarea lui prin urină este mărită și invers : în alte cazuri, concentrația în plasmă scade, deși eliminarea este mai mică, de unde se poate deduce că creșterea concentrației K din plasmă nu este în legătură și nu depinde de eliminarea lui prin urină.

Clorul. Modificările concentrației Cl din plasmă sînt mai puțin însemnate decît ale Na, iar în ce privește variațiile lui în zilele următoare, el are o tendință să scadă, mai puțin decît Na, în insuficiența cardiacă moderată și ușoară, pe cînd în forma severă numărul de cazuri în care concentrația scade este relativ mai mic. Variațiile concentrației Cl par să fie în legătură nu numai cu cele ale Na, ci și cu cele ale K.

CONCLUZII

În insuficiența cardiacă cronică, congestivă :

Concentrația Na din plasmă a fost găsită în limite normale în jumătate din cazuri și mai mică decît 135 mEq/l în altă jumătate din cazuri. N-am constatat o deosebire evidentă în ce privește concentrația Na plasmatic în diferitele forme de insuficiență cardiacă. În zilele următoare, concentrația Na plasmatic scade în aproximativ două treimi din cazuri, fără nici un tratament medicamentos. Micșorarea concentrației este, în parte, datorită regimului alimentar sărac în sare și eliminării Na prin urină, la care se adaugă și o distribuție anormală a Na, ionii de Na trecînd într-o cantitate mai mare din lichidele extracelulare în celule și țesuturi.

Concentrația K din plasmă a fost găsită în formele severe și moderate în limite normale în 80% din cazuri și numai în puține cazuri depășea sau era sub aceste limite. În formele ușoare a fost în limite normale.

În zilele următoare, concentrația K plasmatic are tendința să crească în mai mult de jumătate din cazuri. Creșterea concentrației K nu poate

Scanned with OKEN Scanner

fi explicată decît prin trecerea K din celule în lichidele extracelulare. Este posibil ca ieşirea K din celule să fie în legătură cu pătrunderea Na în celule, în urma unor tulburări metabolice la nivelul celulelor.

Modificările concentraţiei Cl din plasmă sînt mai puţin însemnate decît ale Na şi în zilele următoare concentraţia are tendinţa să scadă mai puţin decît concentraţia Na, în special în formele uşoare şi moderate. Variaţiile concentraţiei Cl plasmatic par să fie în legătură nu numai cu ale Na, ci şi cu ale K.

Modificările concentraţiilor Na, K şi Cl din plasmă, precum şi variaţiile lor zilnice, nu evidenţiază decît într-o prea mică măsură tulburările care se produc în organism în insuficienţa cardiacă cronică. Modificările plasmei sînt mai puţin însemnate decît modificările sau tulburările care se petrec în restul organismului.

Institutul de medicină, Iaşi

BIBLIOGRAFIE

1. Axelrod R., Circulation, 1962, *25*, 513.
2. Fabre J., Cardiologia, 1957, 219.
3. Fabre J., *Les oedèmes*, Paris, Masson, 1959.
4. Flear C. T. G. a. Pat Hughes; Brit. Heart J., 1963, *25*, 166.
5. Friedberg K. Ch., Circulation, 1957, *16*, 437.
6. Hamburger J., Richet G. et Croissier J., *Techniques de réanimation et de contrôle de l'équilibre humoral*, Paris, Flammarion.
7. Lilis M., Teodorescu P., Stefan I., Tincu S. şi Cucu N., *Congresus cardiologicus Europaeus, Praha*, 1964, p. 199.
8. Olesen H., *Congresus cardiologicus Europaeus, Praha*, 1964, p. 243.
9. Siegenthaler W., *Klinische Physiologie u. Pathologie des Wasser- u. Saltzhaushaltes*, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer, 1961.

Primit la 30 aprilie 1966

Scanned with OKEN Scanner

MODIFICĂRI BIOCHIMICE, MORFOLOGICE ŞI HISTOCHIMICE ÎN SINDROMUL DE MALABSORBŢIE PRIMITIVĂ

DE

T. SPÂRCHEZ, CARMEN OPROIU, S. TACORIAN, CORNELIA DRAGONCEA, GABRIELA APOSTEANU, ALEXANDRINA VÎNTU şi ELIZA MARINESCU

616.34—008.337—07

Se prezintă observaţia unui caz de malabsorbţie debutînd din copilărie. Investigaţiile de laborator au arătat tulburarea absorbţiei grăsimilor şi vitaminei B_{12}, deficienţe de electroliţi şi proteine, creşterea raportului β-lipoproteine/α-lipoproteine şi o vehiculare alterată a lipidelor. Examenul histologic al fragmentelor de biopsie ale mucoasei jejunale şi duodenale a indicat atrofia totală sau subtotală a mucoasei. La studiul histochimic s-a constatat scăderea activităţii majorităţii enzimelor. Efectul terapeutic spectaculos al dietei fără gluten a confirmat diagnosticul de boală celiacă a adultului.

Steatoreea idiopatică sau boala celiacă a adultului este o raritate în ţara noastră. Este posibil că în trecut nu s-au studiat suficient cazurile ivite şi nu s-au utilizat metode de diagnostic adecvate.

În lucrarea de faţă încercăm să demonstrăm valoarea examenelor biochimice, histologice şi histochimice în diagnosticul sindromului de malabsorbţie primitivă, în legătură cu o observaţie clinică.

Observaţia *M. S.*, femeie, 56 de ani. De la vîrsta de 3 ani a avut perioade intermitente de diaree cu 2—7 scaune moi pe zi. Ingerarea de grăsimi chiar în cantitate mică produce vărsături şi diaree cu scaune abundente şi frecvente. De la 36 de ani este internată succesiv cîte 4—5 luni în diferite servicii spitaliceşti cu diagnostice ca : enterocolită cronică, colecistită, colită ulceroasă, anemie pernicioasă, nevroză astenică. Tratamentele efectuate au rămas fără rezultat, cu excepţia ameliorărilor pasagere după steroizi. Din cauza slăbirii progresive şi a incapacităţii de muncă, este pensionată. În 1965 se internează în serviciul nostru cu stare generală alterată, diaree, edeme ale extremităţilor, dureri osoase şi greutate de 31 de kg. Bolnava este incapabilă să părăsească patul.

Examenul radiologic al intestinului indică anse dilatate, floculareа bariului din cauza secreţiei abundente de mucus şi relieful neregulat al mucoasei, modificări care se accentuează în ileon. Porţiunea distală este rigidă, tubulară şi îngustată pe distanţă mare. Motilitatea şi tranzitul substanţei baritate sînt normale. Radiografia oaselor arată osteoporoză accentuată.

Examene de laborator. V.S.H. : 83—116. Funcţia secretorie gastrică după stimularea maximală cu histamină este crescută. Testul Schilling pozitiv cu eliminare urinară de vit. B_{12} foarte scăzută (2,1% faţă de 20—40% la normali). Electroliţii serici : scăderea potasiului (3,0 mEq/L), a calciului (2,5 mEq/L), a magneziului (1,2 mEq/L). Proteine totale : 5,40 g%. Electroforetic se constată hipoalbuminemie (48 g%), creşterea de α_1- şi α_2-globuline. Lipidele totale : 537 mg % (normal 500—700 mg %) ; colesterolul total este de 196,3 mg %, din care 62 %

Scanned with OKEN Scanner

esterificat, valoare sub limită normală. Fosforul lipidic (5,4 g%) reprezintă jumătate din valoarea medie normală. Fosfolipidele sînt scăzute : 135 mg% (normal 200—250 mg%). În cazul nostru, valoarea normală a lipidelor totale este realizată de creşterea fracţiunilor trigliceridice, de acizi graşi (230 mg% — normal : 100—150mg%). Faptul că bolnava prezintă o scădere a colesterolului esterificat în prezenţa unei cantităţi mari de acizi graşi se explică prin scăderea accentuată a lipazei serice (1,9 unit./cm faţă de normal : 5—12 unit./cm). Aceste anomalii reflectă o vehiculare alterată a lipidelor.

Lipoproteinele : α-lipoproteinele sînt mult scăzute : 8,6% (normal 25—30%) şi β-lipoproteinele mult crescute : 91,4% (normal 70—75%). Raportul β-lipoproteine/α-lipoproteine este 10,6 (normal 3).

La examenul coprologic se constată prezenţa de acizi graşi. Flora microbiană patologică este absentă. Testul cu acid oleic l^{131} arată o eliminare fecală crescută : 10,3% (normal 6%). Biopsia jejunală : la examenul microscopic se observă atrofie subtotală cu dispariţia vilozităţilor intestinului (fig. 1). Epiteliul superficial turtit, format din celule cubice cu nuclei picnotici, pe alocuri cu pseudostratificări. Coloraţie slabă a citoplasmei, care are aspect vacuolar. Reacţia PAS arată scăderea numărului de celule mucoase de la suprafaţă. Criptele sînt foarte alungite şi lărgite. Mucoasa este îngroşată din cauza creşterii numărului glandelor, care sînt sinuoase. Spre deosebire de epiteliul superficial, epiteliul criptelor este normal, format din celule cu nuclei bazali, cu numeroase mitoze (fig. 2). În lamina propria se observă infiltrat inflamator cronic format din limfocite, celule plasmatice, histocite. Se observă foliculi limfatici. Toate biopsiile au fost făcute din jejun, unde se constată leziunile cele mai importante. Imagini de atrofia mucoasei s-au constatat şi în duoden.

Examen histochimic. Fosfataza acidă : se remarcă o scădere a activităţii enzimatice, îndeosebi în epiteliul superficial şi în celulele zonei superioare a criptelor. Fosfataza alcalină : nu se remarcă diferenţe în activitatea enzimatică faţă de normal. Activitate intensă în porţiunea superioară a criptelor, iar în porţiunea profundă activitatea enzimatică este absentă (fig. 3*a* şi 3*b*). Esteraza nespecifică : epiteliul de la suprafaţă cu activitate mai slabă decît cea normală. În prima porţiune a criptelor se observă o activitate intensă ; zona profundă a criptelor are o activitate, redusă, ca şi la normali (fig. 4*a* şi 4*b*). Adenozin-trifosfataza (ATP-aza) : foarte mult scăzută în epiteliul superficial. În zona profundă a criptelor, epiteliul este lipsit de activitate. În prima zonă a criptelor, activitatea enzimatică este intensă (fig. 5*a* şi 5*b*).

DISCUŢII

Rezultatele morfologice şi enzimatice sînt în acord cu datele din literatură (1), (2), (7), (8). Alterările morfologice şi enzimatice au avut ca rezultat tulburarea transferului activ şi pasiv al principiilor alimentării din lumenul intestinal în celulele absorbtive şi din celule în circulaţie. Din analiza semnelor clinice, biochimice şi radiologice, histologice şi histochimice, stabilim diagnosticul de malabsorbţie primitivă sau steatoree idiopatică. Bolnava a fost supusă la un regim fără gluten, după care semnele clinice s-au ameliorat spectaculos ; diareea dispare. Bolnava cîştigă în greutate 14 kg în decurs de 8 săptămîni, îşi recapătă forţele fizice. Efectele toxice ale glutenului, care este factorul cel mai important în apariţia bolii şi a recidivelor (9), (12), au fost demonstrate de însăşi evoluţia bolii. Reapariţia diareei era direct corelată cu ingerarea de pîine, pe care bolnava o fura de la vecini. Aceasta a avut valoare pentru diagnosticul diferenţial cu alte sindroame de malabsorbţie secundară.

Scanned with OKEN Scanner

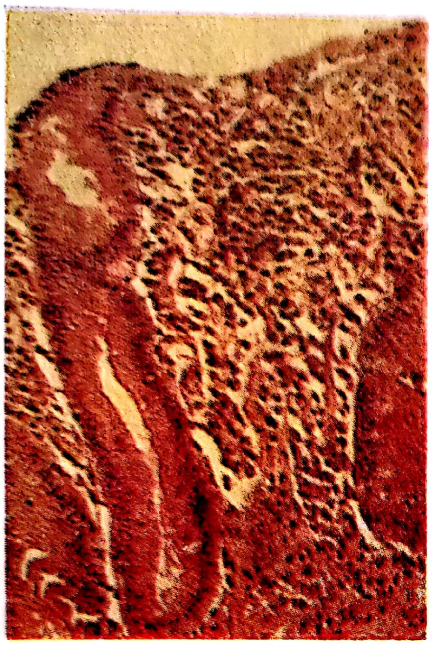


Fig. 1.—Mucoasă jejunală. Coloraţie hematoxilină-eozină. Atrofie totală a criptelor. Epiteliul de suprafaţă turtit, protoplasma cu aspect granular.

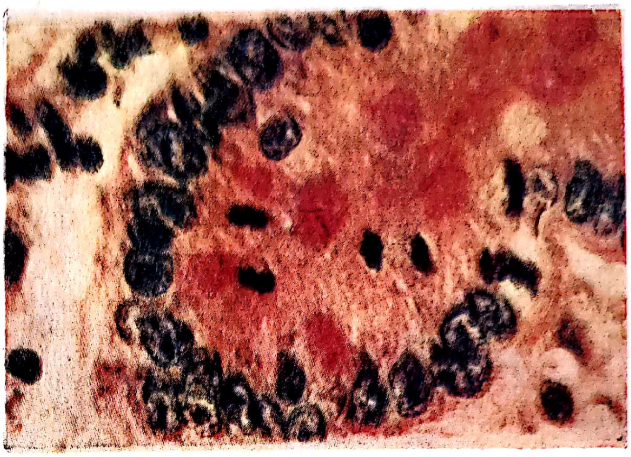


Fig. 2. — Mucoasă jejunală. Coloraţie hematoxilină-eozină. Epiteliul criptelor prezintă aspect normal, dar cu sporirea numărului de mitoze.

Fig. 3 *a*. — Fosfatază alcalină la normal. Reacţia intens pozitivă în celulele epiteliului de suprafaţă al vilozităţilor.

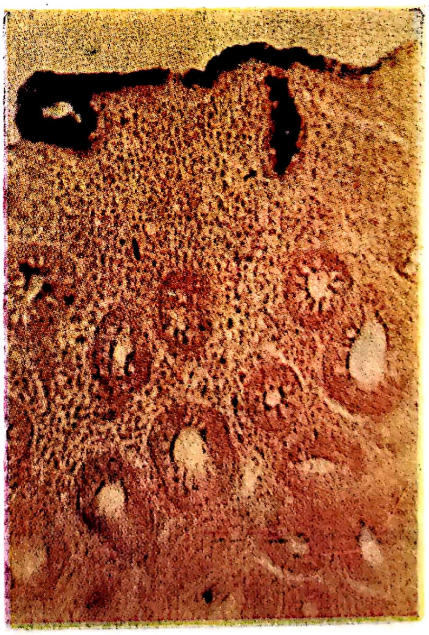


Fig. 3 *b*. — Fosfataza alcalină la bolnav, prezentă în celulele epiteliului de suprafaţă şi în prima porţiune a criptelor.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 4 *a.* — Esteraza nespecifică la normal, prezentă în celulele epiteliului de suprafaţă al vilozităţilor şi criptelor.

Fig. 4 *b.* — La bolnav, esteraza nespecifică prezintă o scădere a activităţii în celulele epiteliului de suprafaţă şi intensă activitate în cripte.

Fig. 5 *a.*— Adenozin-trifosfataza la normal, intens pozitivă în celulele epiteliului de suprafaţă.

Fig. 5 *b.* — Adenozin-trifosfataza la bolnav este absentă în celulele epiteliului de suprafaţă şi prezentă în prima porţiune a criptelor.

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, persistenţa simptomelor după tratamente intense cu toate varietăţile de antibiotice a exclus o denutriţie de natură bacteriană. În faza de remisiune, bolnava tolerează laptele şi fructele, ceea ce dovedeşte că tulburările intestinale nu aveau legătură cu aceste alimente. Un simptom clinic de o valoare deosebită este apariţia vărsăturilor şi a diareei grăsoase şi abundente după ingerarea unor cantităţi mici de grăsimi, cu slăbire accentuată din cauza pierderii importante de calorii. Recidivele apărute la ingerarea de cantităţi mici de alimente nepermise sugerează că leziunile intestinale sînt instituite de multă vreme, persistă şi în prezent şi tratamentul etiologic a realizat o primă etapă de recuperare funcţională discretă. Dispariţia manifestărilor clinice după tratament şi persistenţa modificărilor structurale indică o lipsă de corelaţie între leziunile mucoasei şi semnele clinice (8). Totuşi această lipsă de corelaţie este numai aparentă (4), întrucît capacitatea funcţională a epiteliului absorbtiv poate fi păstrată în parte chiar atunci cînd mucoasa este alterată. Probabil că apar celule viloase funcţionale răzleţe. Pe de altă parte, biopsia efectuată la un singur nivel nu poate da socoteală de mucoasa întregului intestin (8). Leziunile intestinului, ca şi în gastrită sau hepatită, nu sînt egal repartizate. Procesele de regenerare a mucoasei intestinale încep în zonele cu leziuni mai puţin grave, cum este ileonul; mucoasa jejunală, supusă acţiunii toxice a unei cantităţi mai mari de gluten, suferă modificări profunde şi adeseori ireversibile (9). De aceea, starea clinică s-ar corela mai bine cu lungimea de intestin cuprinsă. Reversibilitatea completă a leziunilor mucoasei se remarcă mai ales în boala celiacă a copilului (11).

Mitozele multiple şi activitatea enzimatică în cripte indică o dinamică alterată celulară. Probabil că unele celule mor în cripte prin defect de maturaţie. Cele care ajung la suprafaţă sînt de calitate proastă, cu activitate enzimatică slabă.

Studiul histologic şi cel histochimic au o deosebită importanţă în diagnosticul şi urmărirea evoluţiei malabsorbţiei primitive. Totuşi nu s-a putut preciza în cîtă vreme mucoasa îşi recapătă activitatea enzimatică şi aspectul morfologic normal, după suprimarea factorului patogenetic, glutenul. După Willighagen (14), refacerea mucoasei începe la 3—4 zile de la iniţierea tratamentului. Shiner (12) consideră că regenerarea mucoasei este mai pronunţată în boala celiacă a copilului decît în steatoreea idiopatică.

Prin acest studiu am urmărit să atragem atenţia asupra malabsorbţiei primitive în ţara noastră, cu atît mai mult cu cît în literatura medicală românească o serie de autori (3), (5) au descris recent cazuri de boală celiacă a copilului.

BIBLIOGRAFIE

1. Butterworth C. E. a. Perez Santiago, Ann. intern. med., 1958, 48, 8.
2. Cheli R., Dodero M., Celle C., Acta gastroenterologica, 1964, 27, 531.
3. Goldiş G., Comunicare la Societatea de gastroenterologie, Bucureşti, 1966.

4. Mac Donald W. C., Brandborg L. L., Flick A. L., Trier J. S. a. Rubin C. E., Gastroenterology, 1964, 47, 573.
5. Mîrşan Marin, Teză de aspirantură, Bucureşti, 1965.
6. Madanagopalan N., Shiner M. a. Rowe B., Amer. J. Med., 1965, 38, 42.
7. Padykula H. A. E., Strauss E. W., Ladman A. J. a. Gardner F. H., Gastroenterology, 1961, 40, 735.
8. Rubin C. E. a. Dolbin W. O., Gastroenterology, 1965, 497.
9. Rubin C. E., Brandborg L. L., Flick A. L., Phelps P., Parmentier C. M. a. Trier J. S., Gastroenterology, 1962, 43, 621.
10. Rubin C. E. a. Dobbims W. O., Gastroenterology, 1965, 49, 776.
11. Sakula J., Shiner M. a. Drury R. A. B., Lancet, 1957, 273, 876.
12. Shiner M. a. Druby R. A. B., Amer. J. digest. Dis., 1962, 7, 744.
13. Townley R. R. W., Cass M. H. a. Anderson C. A., Gut, 1964, 5, 51.
14. Willighagen, cit. în *The Smal Intestine*, Blackwell Oxford, 1965, p. 14.

Primit la 15 mai 1966.

Scanned with OKEN Scanner

ASPECTE ELECTRONOMICROSCOPICE ALE COMUNICĂRILOR INTERCELULARE HEPATICE

DE

I. PAVEL, S. CÂMPEANU, H. BONAPARTE, AL. PETROVICI şi M. STOIAN

616.361—073.582

De-a lungul comunicărilor intercelulare (Pavel) ce unesc spaţiul Disse şi canaliculele biliare, apar la microscopul electronic o serie de formaţii joncţionale „etanşe", „intermediare" şi desmosomi (Farquhar şi Palade; Biava), care au fost interpretate toate sau numai unele ca fiind susceptibile să închidă spaţiile intercelulare. În articolul de faţă, autorii demonstrează, cu ajutorul documentelor electronomicroscopice, că ceea ce părea obstrucţie la o mărire de 16 000 este permeabil la o mărire de 40 000.

Teoria secreţiei biliare pigmentare, graţie procesului de filtrare-resorbţie, nu este astfel compromisă prin descrierea formaţiilor joncţionale intercelulare. Aspectul închis al acestora poate fi expresia unui stadiu funcţional ce rămîne să fie definit.

Cu ajutorul microscopului optic, în 1941 I. Pavel (18), (19) a descris existenţa unor comunicări intercelulare, sinuoase, care fac legătura dintre spaţiile Disse şi canaliculele biliare, fundînd pe baza lor ipoteza mecanismului de filtrare-resorbţie în secreţia pigmenţilor biliari. Prezenţa acestor comunicări a fost confirmată ulterior de către Cossel (5), Graflin şi Bagley (12), la microscopul cu fluorescenţă, Edlund şi Hanzon (10) prin determinarea histochimică a fosfatazei alcaline, Masek (15) prin determinarea histochimică a 5-nucleotidazei şi Platteborse (21) la microscopul cu fluorescenţă şi prin transiluminare pe secţiuni cu supragelaţie şi injecţii colorante.

Introducerea microscopiei electronice a adus noi confirmări prin Rouiller (22), (23), (24), Cossel (5), (6), (7), (8), (9), Ashworth şi Sanders (2), Myva (16) şi Tanikawa (25). Cu acelaşi procedeu, Hampton (13) în 1958, Novikoff şi Essner (17) în 1960, Albot şi Jezequel (1) în 1962 contestă existenţa comunicărilor intercelulare hepatice, în timp ce Schaffner şi Popper în 1959, Izard în 1960, Steiner în 1961, Caruthers în 1961, Sasaki şi Ukida în 1961 admit existenţa comunicărilor, dar numai în cazuri patologice.

Descrierea joncţiunilor intercelulare (11), (3), respectiv a joncţiunilor zise *etanşe* (*tight jonction*), a celor *intermediare* inconstante pe ficat şi a *desmosomilor* a permis unor autori să afirme completa impermeabilitate a spaţiilor intercelulare (3) şi nefundarea teoriei filtrării-resorbţiei (14). Aceste joncţiuni au fost considerate iniţial ca fiind continue (14), dar mai tîrziu s-a admis că cel puţin joncţiunile intermediare şi desmosomii sînt formaţii „focale" incapabile să obstrueze complet spaţiile intercelulare (3), (11). În ceea ce priveşte joncţiunile zise etanşe, unii le con-

sideră în mod categoric ca fiind benzi continue de sutură intercelulară, impermeabile (3), în timp ce Farquhar şi Palade (11) îşi exprimă rezerva asupra aspectului lor de zonule, considerîndu-le mai curînd fascii sau macule.

În lucrarea de faţă ne-am propus să aprofundăm studiul joncţiunilor zise etanşe la microscopul electronic pentru a putea stabili dacă ele sînt întradevăr formaţii continue şi, mai ales, dacă se poate vorbi despre o obstrucţie totală şi constantă a lor în ceea ce priveşte comunicările hepatice intercelulare ce fac legătura dintre spaţiul Disse şi canaliculele biliare.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-au examinat la microscopul electronic secţiuni provenite de la iepuri cu ficat gras experimental (fig. 1), precum şi de la pacienţi cu diabet zaharat (fig. 2 şi 3), obţinute prin puncţie hepatică cu acul Menghini.

S-a recurs la fixarea cu O_5O_4 cu incluzionare în Vestopal. Secţiunile s-au efectuat la un ultratom LKB, iar examinarea la microscopul electronic Hitaki tip HU-11.

Imaginile înregistrate la o mărire de 16 000 × au fost parţial mărite pe anumite zone la dimensiuni de 40—45 000 ×. Zonele supuse acestor măriri au fost încadrate în chenar în imaginile de 16 000 ×.

REZULTATE

În secţiunea reprezentată de fig. 1, provenită de la un iepure cu ficat gras, la mărirea de 16 000 × se constată prezenţa unui canalicul biliar (C. B.) mic, separat de două spaţii Disse învecinate (S. D.) printr-un desmosom (d) într-o parte şi printr-o joncţiune etanşă (*zona occludens*) (Z. O.) în cealaltă parte. Deja la această mărire, desmosomul apare ca nerealizînd o închidere completă a comunicării intercelulare respective spre unul din spaţiile Disse. La mărirea de 45 000 × acest desmosom (d), ca şi zona etanşă (Z. O.), apare ca avînd un lumen perfect deschis, ceea ce asigură comunicările dintre canalicului biliar şi spaţiul Disse respectiv.

În figurile 2, la mărirea de 16 000 × se constată prezenţa unui canalicul biliar (C. B.) cu cîteva microvilozităţi în interiorul său (M. V.). În el se deschid două comunicări intercelulare. Pe fiecare din aceste comunicări se constată prezenţa de zone occludens (etanşe) (Z. O.) la o anumită distanţă de la canaliculul biliar. La mărirea de 43 000 × (fig. 2 B), cele două zone etanşe apar neoclusive, comunicarea nefiind stînjenită. Ficatul examinat provine de la un pacient cu hepatită cronică fără icter.

Figura 3 A şi B provine de la o pacientă cu diabet zaharat lipoatrofic. Ea surprinde traiectul unei comunicări intercelulare spre un spaţiu Disse (S.D.). Ea pare perfect deschisă, dar plină cu un material amorf, electronoopac la mărirea de 16 000 ×. La mărirea de 40 000 × (fig. 3 B), se constată în lumenul comunicării respective prezenţa de microvili (M.V.).

DISCUŢII

1. Pe baza imaginilor prezentate, care reprezintă o selecţie din numeroase alte imagini similare pe care le-am putut înregistra la alţi pacienţi, ne permitem să afirmăm că, dacă joncţiunile intermediare şi desmosomii

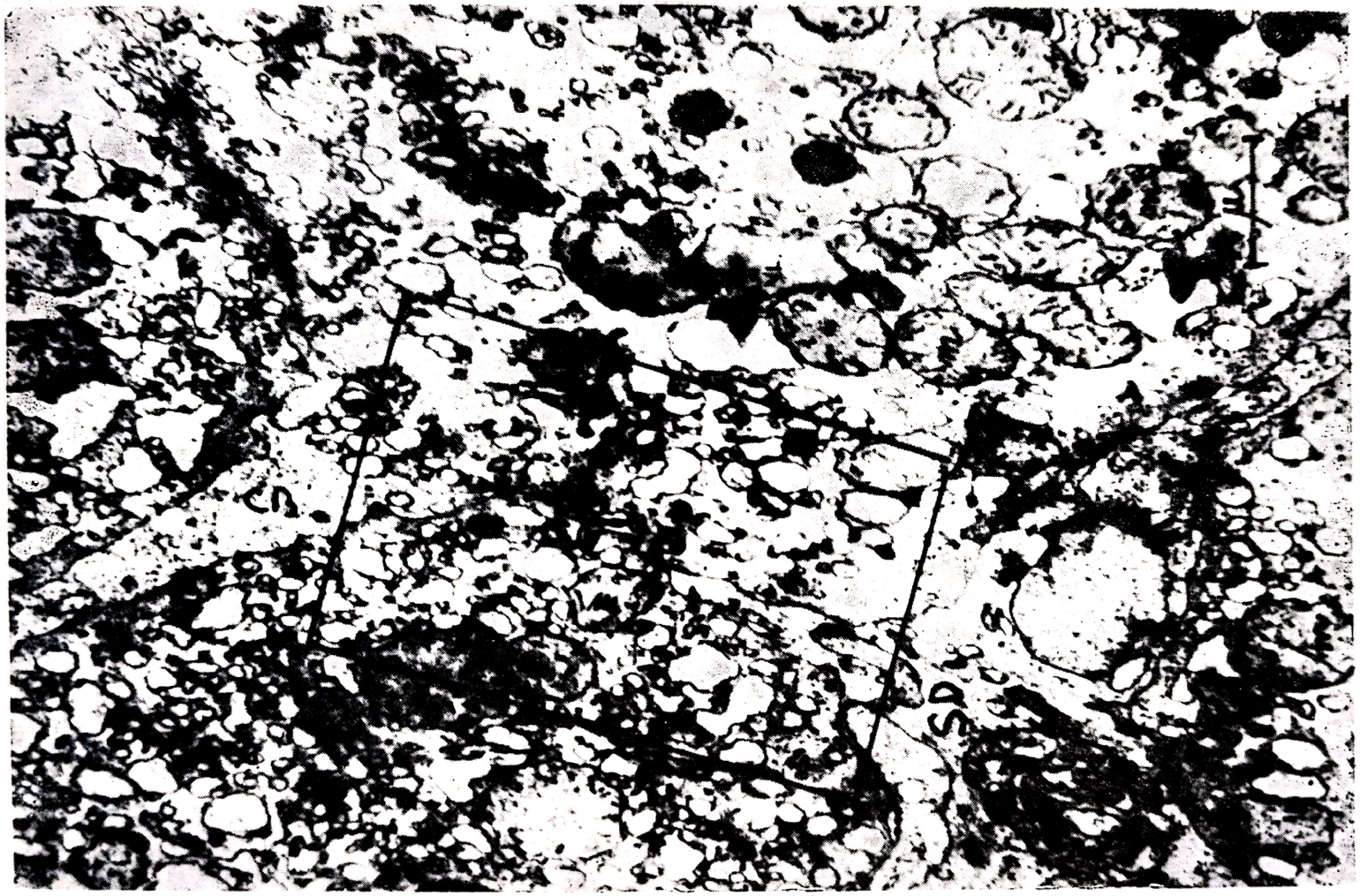
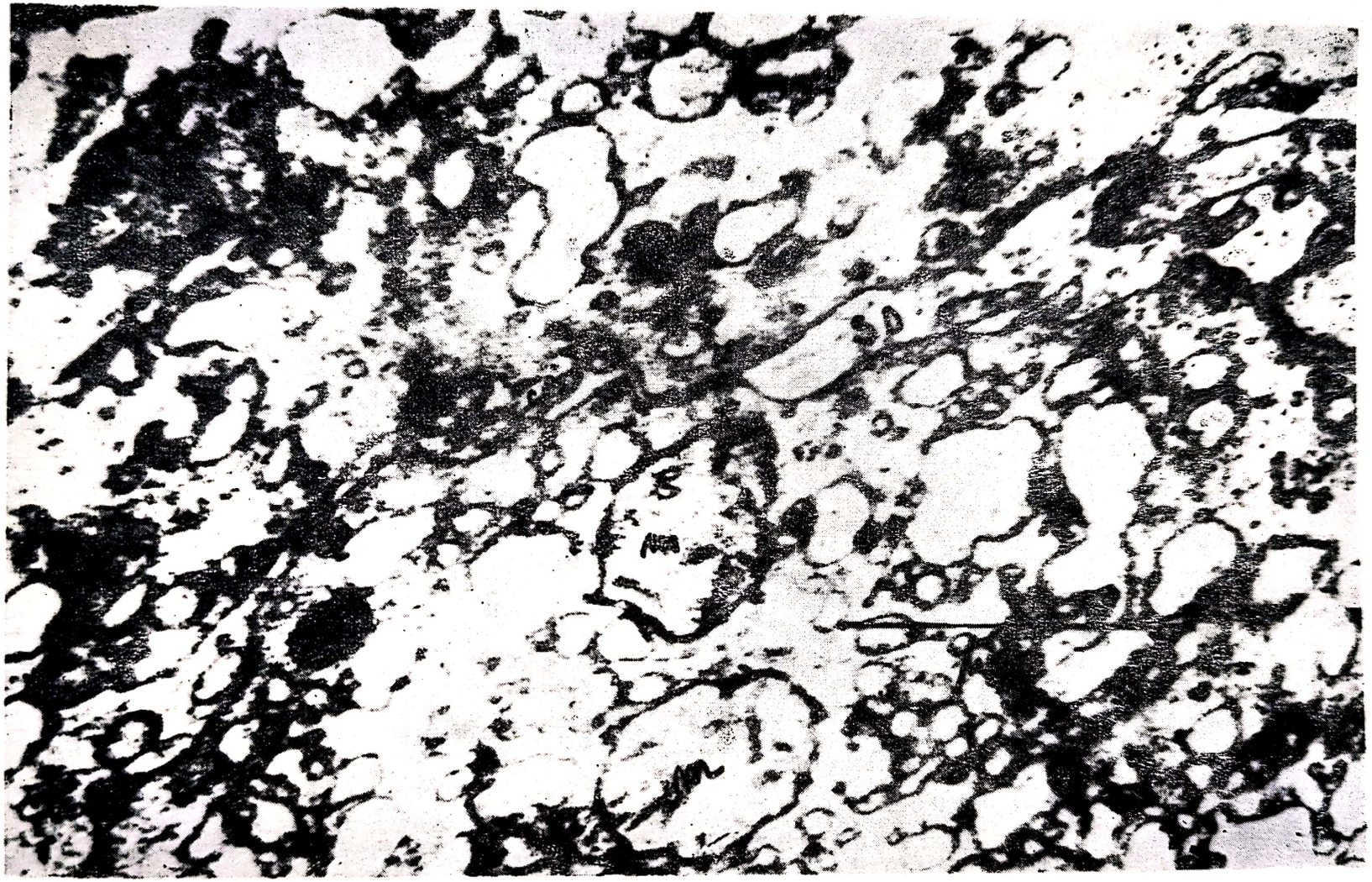


Fig. 1. — Iepure cu ficat gras și icter.
A. Canalicul biliar (C.B.) separat de un spațiu Disse (S.D.) și alt canalicul biliar printr-un spațiu intercelular (S.I.), aparent ocluzionat de o zona *occludens* (Z.O.) și un desmosom (D) (16 000 x).

Scanned with OKEN Scanner



B. Aceeaşi imagine la mărire de 45 000 ×.

Scanned with OKEN Scanner

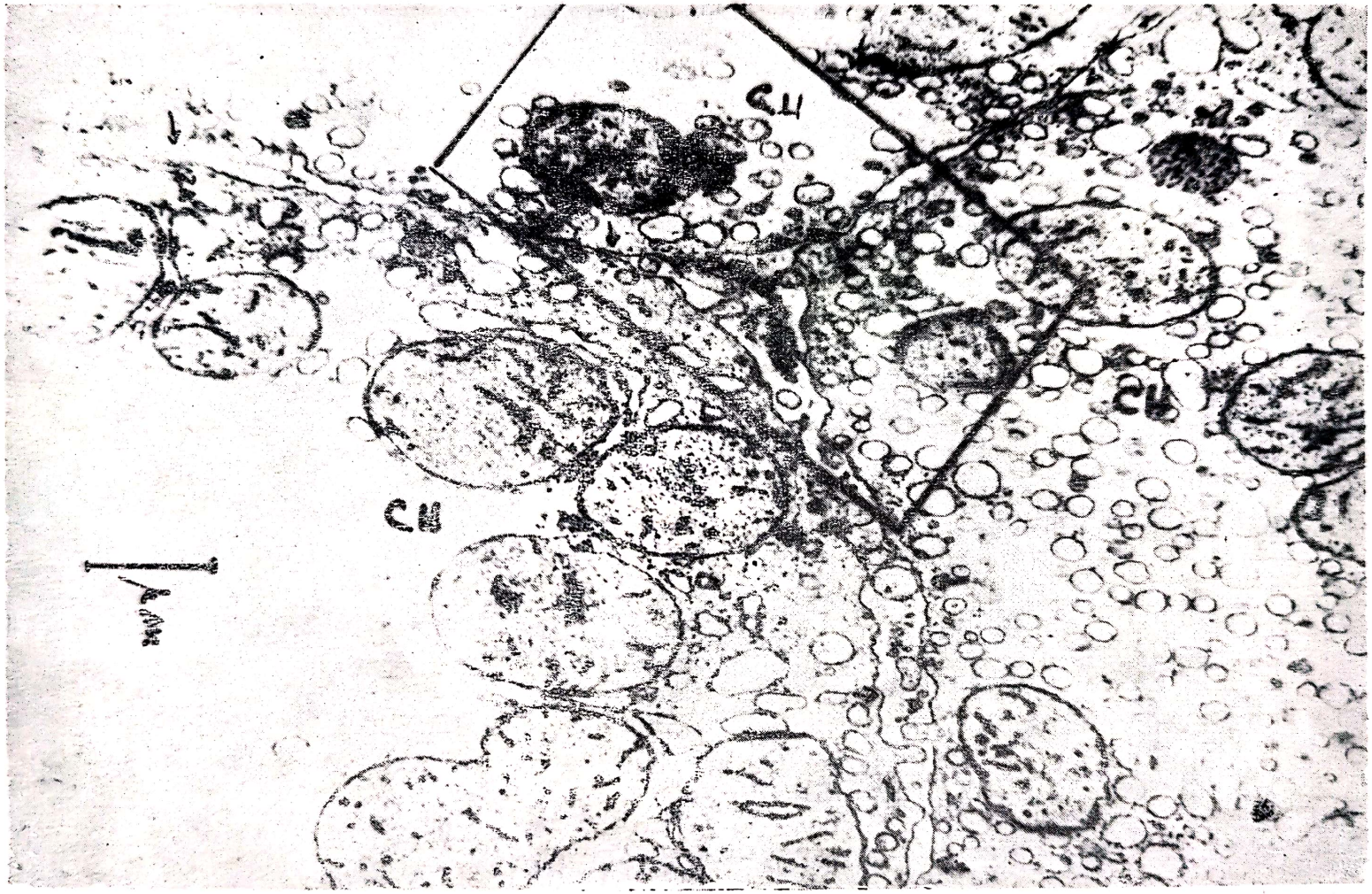
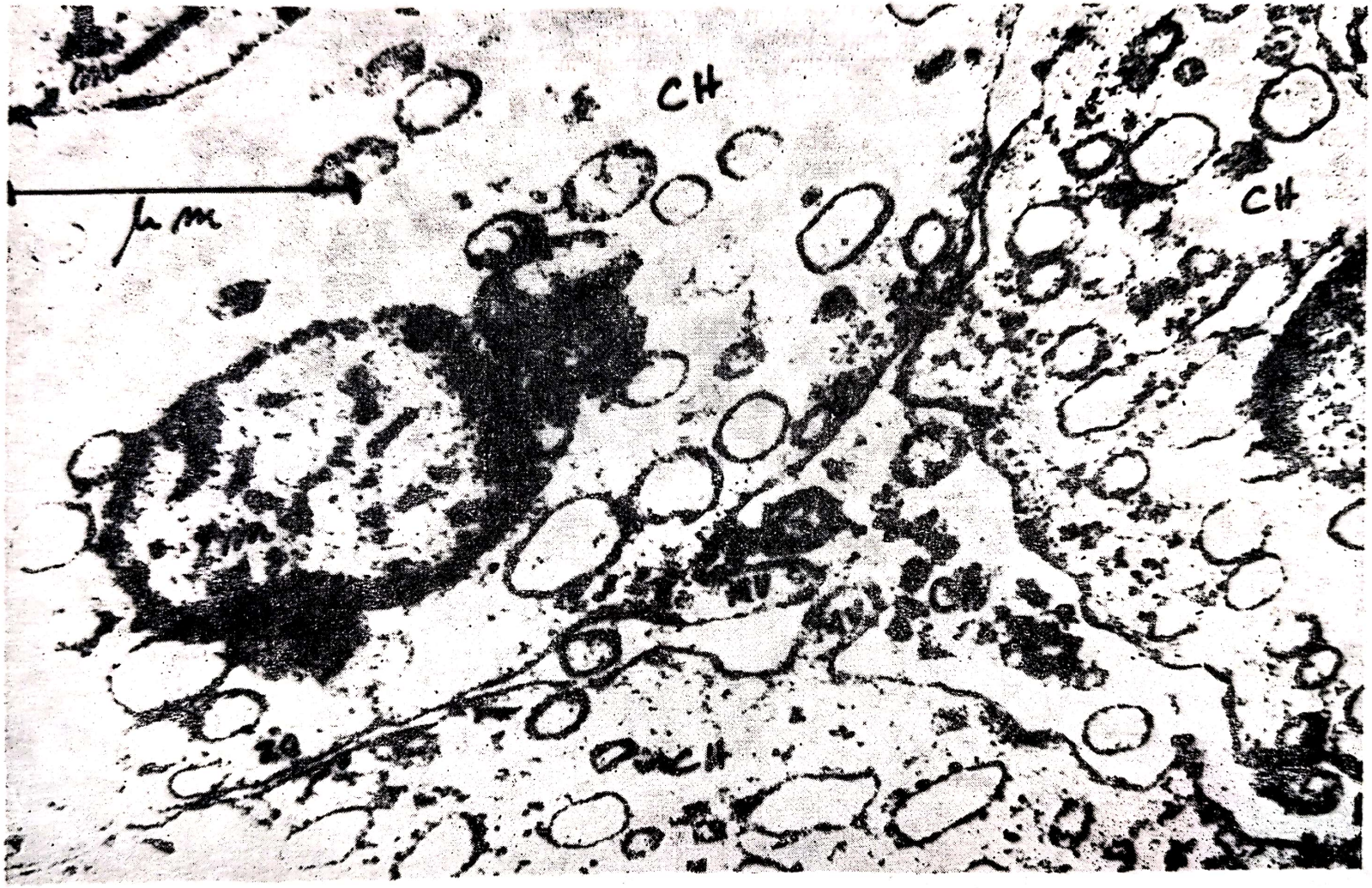


Fig. 2. — Ficat uman, încărcare grasă. Puncţie bioptică Menghini.
A. Canalicul biliar (C.B.) la întîlnirea a două spaţii intercelulare ce separă trei hepatocite (C.H.). Aspect de ocluzionare prin zone *ocludens* (Z.O.) (16 000 ×).

Scanned with OKEN Scanner



B. Aceeaşi imagine parţial mărită la 43 000 ×.

Scanned with OKEN Scanner

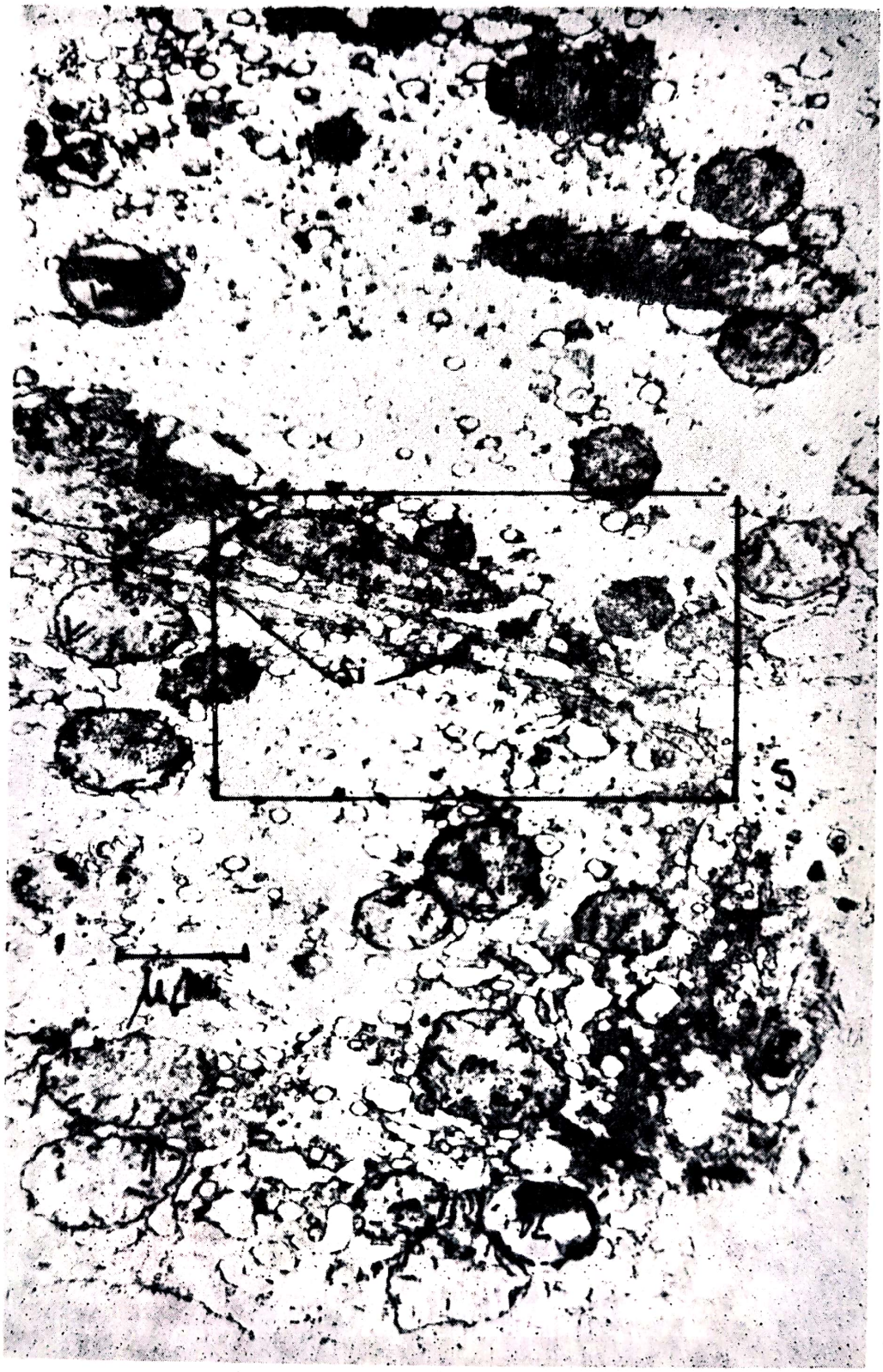
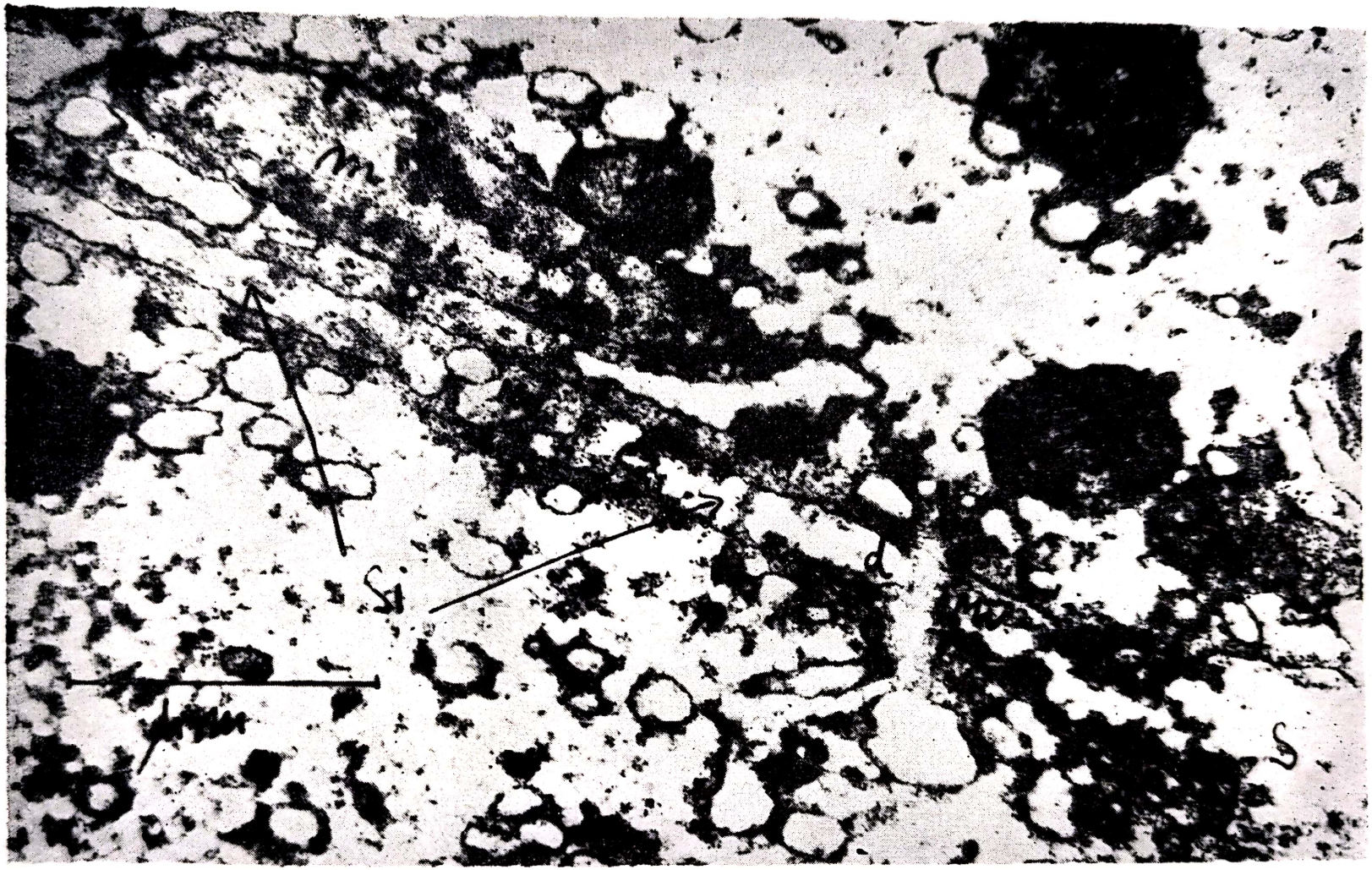


Fig. 3. — Ficat uman, diabet lipoatrofic; puncție bioptică Menghini. *A.* Spațiu intercelular (S.I.) ușor dilatat spre spațiul Disse (S.D.). Mărire 16 000 ×.

Scanned with OKEN Scanner



B. Aceeași imagine parțial mărită la 40 000 × cu microvilozități (M.V.).

nu reprezintă piedici în comunicarea intercelulară hepatică, aşa cum o admit majoritatea cercetătorilor (3), (11), nici joncţiunile etanşe nu pot fi considerate ca atare. Deja în cercetările lui Farquhar şi Palade (11), într-unul din principalele texte consacrate joncţiunilor intercelulare în care autorii îşi afirmă opinia asupra impermeabilităţii şi rolului oclusiv al joncţiunii etanşe, aceşti autori fac totuşi rezerva că *in three dimensions many of them are probably discontinuous and hence maculae or fasciae rather than zonulae* [1] (11). Se mai admite de către aceiaşi autori că joncţiunea se realizează prin alipirea membranelor celulare, şi nu prin interpunerea unui strat de ciment intercelular, aşa cum se presupunea mai înainte. Se ajunge astfel la noţiunea unui spaţiu virtual, temporar închis, cum sînt multe alte spaţii din organism.

2. Imaginile prezentate ne permit să afirmăm că aceste comunicări intercelulare virtuale uneori pot deveni comunicări deschise cu un rol funcţional bine definit, mărind suprafaţa de contact a celulelor hepatice cu lichidul filtrat din sinusoidele hepatice, fapt ce se materializează uneori prin prezenţa microvilozităţilor în interiorul acestor comunicări. Aceasta vine, între altele, în sprijinul ipotezei noastre asupra glucuronidării pigmenţilor biliari prin contact cu suprafaţa celulei hepatice, în cursul pasajului lor prin spaţiile intercelulare (20).

3. Aspectul pseudooclusiv al joncţiunilor etanşe poate ţine, după părerea noastră, de :

a) Nivelul la care s-a efectuat secţiunea. Astfel, ele trebuie interpretate ca zone de ocluzie focală asemănătoare unor nituiri intercelulare, care ţin unite celulele hepatice în structura parenchimului hepatic.

b) Momentul funcţional surprins. Este foarte probabil ca, aşa cum se întîmplă la nivelul altor organe secretoare din corp, ficatul să nu funcţioneze cu toată capacitatea sa în fiecare moment. Acest lucru este corespunzător, de altfel, observaţiei clinice şi anatomopatologice conform căreia un ficat cu leziuni întinse, uneori cu caracter distructiv, este capabil să asigure multă vreme un nivel metabolic echilibrat şi să nu apară icterul.

CONCLUZII

Pe baza examenelor de microscopie electronică, din care am prezentat cîteva selecţiuni în această lucrare, credem că putem afirma că :

— există comunicări intercelulare ce leagă spaţiul Disse cu canaliculele biliare, care au un aspect sinuos, pe care, de altfel, microscopia optică îl poate urmări mai bine decît cea electronică ;

— aceste comunicări prezintă la microscopul electronic în anumite puncte zone de coalescenţă, aşa-numitele joncţiuni etanşe, intermediare sau aderente (desmosomi), care au un caracter focal asemănător unor nituri şi care nu distrug, prin prezenţa lor, legătura dintre spaţiul Disse şi canaliculele biliare ;

[1] ...„în trei dimensiuni multe dintre ele sînt probabil discontinue şi deci mai curînd maculae sau fasciae decît zonulae".

Scanned with OKEN Scanner

— spaţiile intercelulare descrise, uneori virtuale, pot deveni căi de comunicare deschise în anumite momente funcţionale. Faptul că unii autori vorbesc de lipsa de permeabilitate a lor indică doar că ei le-au surprins în momente de repaus funcţional;

— prezenţa lor mai evidentă în anumite stări patologice nu indică decît posibilitatea patologicului, atunci cînd nu îmbracă un caracter distructiv, de a scoate în evidenţă anumite aspecte morfologice preexistente şi uneori virtuale.

Clinica de boli de nutriţie a Spitalului „Dr. I. Cantacuzino" şi Laboratorul de microscopie electronică a Institutului „Dr. I. Cantacuzino", Bucureşti

BIBLIOGRAFIE

1. Albot G. et Jezequel A. M., Sem. Hôp. Paris, 1962, **38**, *9/2*, 517.
2. Asworth C. T. a. Sanders N., Amer. J. Path., 1960, **37**, 343.
3. Biava C. G., Lab. Invest., 1964, **13**, *8*, 840.
4. Caroli J., *II^e Congres mondial de Gastro-entérol.*, vol. III, München, 1962, p. 153.
5. Cossel L., Klin. Wschr., 1959, **37**, *24*, 1 269.
6. Cossel L., Klin. Wschr., 1959, **37**, *14*, 743.
7. Cossel L., Zschr. Zellforsch., 1962, **58**, 76.
8. Cossel L., *Die menschliche Leber im Elektronenmikroskopie*, Jena, G. Thieme, 1964, p. 22—23 şi 44—45.
9. Cossel L., Münch. med. Wschr., 1965, **107**, 1 367.
10. Edlund Y. u. Hanzon V., Acta anat. (Basel), 1963, **17**, 105.
11. Farquhar M. G. a. Palade G. E., J. cell. Biol., 1962, **17**, *2*, 375.
12. Grafflin A. L., Bagley E. H., Bull. John Hopkins'Hospital, 1952, **90**, *16*, 395.
13. Hampton J. C., Acta anat. (Basel), 1958, *32*, 262.
14. Lapp H., Münch. med. Wschr., 1963, *1*, 1.
15. Masek B., Anat. Research, 1961, **13**, 231.
16. Myva S., *Panel-Discussion II. Congr. Mondial de Gastro-enterol.*, vol. III, München, 1962 p. 156.
17. Novikoff A. B., Essner E., Amer. J. Med., 1960, *29*, 102.
18. Pavel I., *Les ictères*, ed. 1, Bucureşti, 1943; ed. a 2-a, Masson, Paris, 1949.
19. Pavel I. et Teitel B., Sem. Hôp. Paris, 1948, *83*, 2 679.
20. Pavel I. et Câmpeanu S., Rev. An. Med. de Langue Française, 1965, **1**, *1*, 25.
21. Platteborse R., *7^e Congres International ass. Nat. Europ. Med. Gastroentérologie, Symposium IV*, v. VIII, 1964, p. 128.
22. Rouiller C., C. R. Soc. Biol. Paris, 1954, *146*, 2 008.
23. Rouiller C., *The liver*, vol. I şi II, New York, Academic Press, 1964.
24. Rouiller C., Tidschrift v. Gastreoenterol., 1965, **8**, *3*, 245.
25. Tanikawa K., *II^e Congrès Mondial de Gastro-enterologie*, vol. III, München, 1962, p. 189.

Primit la 24 mai 1966

Scanned with OKEN Scanner

CERCETĂRI PRIVIND RELAȚIA DINTRE GRUPUL SANGUIN ȘI STAREA SECRETORIE A SUBSTANȚELOR DE GRUP ÎN PROBLEMA EREDITĂȚII ULCERULUI DUODENAL

DE

O. FODOR și STELA URCAN

616.342—002.44—056.7:612.118.221.2

S-a determinat grupul sanguin și starea de secretor salivar a substanțelor de grup la un număr de 758 de persoane: 352 cu ulcer duodenal, 94 cu ulcer gastric, 90 de persoane sănătoase provenind din familii de ulceroși și 222 de martori. În ulcerul duodenal se constată o frecvență semnificativ crescută a nesecretorilor salivari, precum și un exces moderat al persoanelor de grup 0. În ulcerul gastric nu se poate face nici o corelație cu grupul sanguin sau starea secretorie. Se discută acțiunea protectoare a mucopolizaharidelor de grup, efectul pleiotropic al genelor de grup și interacțiunea cu factorii de mediu.

În patogeneza ulcerului duodenal sînt implicați atît factori de mediu, cît și factori ereditari.

Capitolul eredității cuprinde asocierea ulcerului duodenal cu grupele sanguine și starea de secretor salivar a substanțelor de grup sanguin. Numeroase lucrări arată existența unei susceptibilități mai mari pentru această boală la persoanele grup 0 și la cei care nu secretă aglutinogenele de grup în umorile lor (2), (3), (7). Aceste corelații sînt negate de acei autori care nu admit posibilitatea ca grupul sanguin să influențeze apariția sau cursul unei boli (11). Fără să acordăm un rol cauzal acestor factori, nu ar fi exclus ca ei să aibă un comportament indicator, paralel cu alte elemente favorizante în ulcerogeneză (4).

Deoarece frecvența naturală a grupelor sanguine și statusului secretor este diferită pe glob, am considerat că e importantă studierea lor în condițiile răspîndirii acestor factori la populația zonei noastre geografice, în ulcerul duodenal în comparație cu ulcerul gastric, cu persoane care provin din familii de ulceroși și cu populația sănătoasă.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a determinat grupul sanguin și starea de secretor salivar la un număr de 758 de persoane: 352 cu ulcer duodenal, 94 cu ulcer gastric, 90 de persoane sănătoase, dar provenind din familii de ulceroși, și 222 de persoane fără antecedente personale sau eredocolaterale de ulcer. Starea de secretor salivar a fost determinată prin punerea în evidență a substanței H în salivă cu metoda inhibării hemaglutinării. Ca reactiv anti-H, s-a utilizat fitohemaglutinina extrasă din semințele de *Evonimus europaea* (5)*.

* Obținută de la Centrul de hematologie din București.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele determinărilor noastre sînt prezentate în tabelele nr. 1—5. Amintim că frecvența grupelor sanguine la populația țării noastre este următoarea : gr. 0 — 33,2% ; gr. A — 41,7% ; gr. B — 17,6% ; gr.AB — 7,5% (8), iar a stării de nesecretor este de 23,76% (5).

Tabelul nr. 1

Martori

Gr. sanguin	0		A		B		AB		Total	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Secretori	57	76	60	75	40	77	13	86,7	170	76,6
Nesecretori	18	24	20	25	12	23	2	13,3	52	23,4
Total :	75	33,7	80	36	52	23,4	15	6,7	222	100%

Tabelul nr. 2

Ulcer duodenal

Secretori	83	63,9	81	59	34	64,2	27	81,9	225	64
Nesecretori	47	36,1	55	41	19	35,8	6	18,1	127	36%
Total :	130	36,9	136	38,6	53	17,6	33	9,3	352	100%

Tabelul nr. 3

Persoane din familii de ulceroși

Secretori	17	—	31	—	9	—	4	—	61	67,8
Nesecretori	6	—	20	—	3	—	0	—	29	32,2
Total :	23	25,5	51	56,6	12	13,3	4	4,4	90	100%

Tabelul nr. 4

Ulcer gastric

Secretori	17	—	38	—	9	—	6	—	70	74,5
Nesecretori	4	—	11	—	9	—	0	—	24	25,5
Total :	21	22,3	49	52,1	18	19,1	6	6,3	94	100%

Tabelul nr. 5

Semnificația statistică

	Martori : 222		Ulcer duodenal : 352			
	Nr.	%	Nr.	%	X^2	P
Grup O	75	33,7	130	36,9	1,5	$>0,2$
Nesecretori	52	23,4	127	36	32,2	$<0,001$
O. nesecretori	18	8,1	47	13,3	12,2	$<0,001$

Scanned with OKEN Scanner

În ulcerul duodenal, de acord cu alţi autori (2), constatăm o creştere înalt semnificativă a stării de nesecretor salivar a substanţelor de grup : 36% faţă de 23,4% la martori (P mai mic decît 0,001). În ceea ce priveşte frecvenţa grupului 0, spre deosebire de alte lucrări, remarcăm doar o creştere uşoară la bolnavii cu ulcer duodenal în comparaţie cu martorii (36,9%, respectiv 33,7%), diferenţa nefiind semnificativă. Menţionăm de asemenea în ulcerul duodenal excesul persoanelor care însumează ambele caractere : grupul 0 şi nonsecreţia (tabelul nr. 5).

La persoanele care provin din familiile de ulceroşi se constată, ca şi la bolnavii cu ulcer duodenal, un exces semnificativ al nesecretorilor faţă de martori.

În ulcerul gastric, cifrele noastre nu arată nici o corelaţie cu grupul 0 sau cu statusul secretor salivar.

Nu se cunoaşte încă modul în care cei doi loci genetici — cel de grup sanguin şi cel secretor — influenţează predispoziţia faţă de ulcerul duodenal. Există mai multe explicaţii posibile.

Rolul protector al antigenelor de grup a fost sugerat de faptul că ele sînt de natură mucopolizaharidică. Această protecţie nu este de ordin cantitativ, deoarece determinările de fucoză în salivă şi suc gastric, expresie a concentraţiei totale a mucopolizaharidelor de grup, arată cifre egale la ulcerul duodenal, ulcerul gastric, ca şi la persoanele sănătoase (10). Dacă mucopolizaharidele de grup sînt secretate ca parte a secreţiei gastrice de mucus, diferenţele calitative sînt acelea care ar putea modifica funcţia protectoare a „barierei mucoase".

E probabil ca genele de grup şi status secretor să aibă un efect pleiotropic şi să influenţeze astfel dezvoltarea masei celulelor parietale. Există lucrări care constată diferenţe ale acidităţii gastrice în funcţie de substanţele de grup sanguin (10). Mucopolizaharidele de grup ar mai putea influenţa predispoziţia pentru ulcer duodenal datorită proprietăţilor lor imunologice diferite.

Datele noastre sugerează că componenta ereditară în ulcerul duodenal are o bază poligenică. Fără a avea un rol cauzal, ar putea opera, alături de alţi factori (de mediu), în dezvoltarea acestei boli.

Clinica a II-a medicală
Cluj

BIBLIOGRAFIE

1. Aird I., Bentall H. H., Mehigan J. A. a. Roberts J. A. F., Brit. med. J., 1954, 2, 315.
2. Clarke C. A., Price Evans D. A., Mc. Connell R. B. a. Sheppard P. M., Brit. med. J., 1959, 1, 603.
3. Doll R., Dranett, Nevell A. C., Gut., 1961, 2, 352.
4. Fodor O. şi Popescu St., Med. int., 1965, 10, 1 137.
5. Fotino M., Aloman S., Arch. Roum. Path. Exper., 1959, **18**, *4*, 575.

Scanned with OKEN Scanner

CERCETĂRI ASUPRA SEMNIFICAȚIEI MODIFICĂRILOR MORFOLOGICE ALE CELULELOR LIMFORETICULARE DIN EXPLANTUL DE GANGLION LIMFATIC REUMATOID ÎN CULTURA *IN VITRO*

DE

ȘT. BERCEANU, IOANA RĂILEANU, ORTANSA STROESCU
și D. MOMICEANU *

616.72—002—031.13—092.4

Urmărindu-se modificările celulelor din explantul de ganglion limfatic de la 8 cazuri de poliartrită reumatoidă și 3 cazuri de colagenoze în culturi de țesut pe termen lung (35 de zile), s-au constatat următoarele :

1. Capacitatea de transformare spontană a celulelor limforeticulare prin forme blastice în cîteva tipuri celulare caracteristice, fără acțiunea unui antigen specific sau alt factor stimulator de creștere.

2. Frecvența și intensitatea mare a fenomenului de emperipoleză. Se discută posibilitatea ca în boala reumatismală celulele limforeticulare să aibă o capacitate imunologică latentă, manifestată spontan *in vitro* prin fenomenele de mai sus.

Cercetările asupra reacțiilor sistemului limforeticular în artrita reumatoidă sînt legate de cercetări asupra reacțiilor imune de tip celular (1), (2), (11), (12), (14), (15), (16).

Se admite că în culturi de țesuturi celulele imunologice competente sensibilizate, în special limfocitele, își manifestă capacitatea reactivă prin modificări morfologice atunci cînd vin în contact cu antigenul specific adăugat în mediul de cultură (tuberculină și alte antigene). În lucrarea de față am urmărit modificările morfologice și histochimice ale celulelor limforeticulare din măduva osoasă și ganglionul limfatic în culturi de țesuturi de la bolnavi cu poliartrită reumatoidă și alte colagenoze, afecțiuni în care mecanismul patogenic este determinat de alterările răspunsului imun. Vom prezenta rezultatele cercetărilor noastre asupra modificărilor celulelor limfoide în culturile de explant de ganglion limfatic fără acțiunea unui factor stimulant antigenic specific sau nespecific.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au cultivat ganglioni din biopsii de la 8 cazuri de poliartrită reumatoidă și 3 cazuri de alte colagenoze (dermatomiozită, lupus eritematos). Histologic, ganglionii prezentau modificări de reacție hiperplazică limforeticulară și plasmocitară. S-a folosit metoda explantelor

* Asistentă tehnică : Varvara Tudose.

Scanned with OKEN Scanner

cultivate în tuburi de tip Osgood, cu mediul 199 modificat de Institutul „Dr. I. Cantacuzino", adiţionat cu 20% ser uman inactivat 30' la 56°C. S-au urmărit modificările morfologice, de la 2 la 35 de zile, pe culturi primare, la care s-a schimbat mediul la 7 zile cu coloraţia May-Grünwald-Giemsa. În afară de aceasta, s-au mai efectuat o serie de examene histocitochimice, asupra cărora nu insistăm în prezenta lucrare.

REZULTATELE

Parametrii urmăriţi sînt sintetizaţi în tabelul nr. 1. Explantul de ganglion limfatic prezintă o creştere activă urmărită pînă la 35 de zile. Prima etapă a creşterii constă din migrarea celulelor din explant şi din proliferarea mitotică a blaştilor bazofili; amitozele fibroblaştilor sînt multiple şi inegale; par să fie ineficiente. Creşterea maximă este între 7 şi 20 de zile, cînd apar cele mai multe tipuri de celule noi, care se dispun în straturi diferite ca structură.

Aspectul modificărilor celulare este dominat de transformările limfocitelor, dintre care o parte îşi păstrează morfologia normală pînă la a 15-a zi (fig. 1). Apar forme celulare dediferenţiate de la început şi forme de trecere, a căror filiaţie este greu de interpretat.

Celulele dediferenţiate, orientate oarecum în straturi de la centru spre periferie, sînt următoarele:

1) tipul macrofagic, cu frecvenţă celulară redusă şi inegală (tabelul nr. 1, fig. 2);

Tabelul nr. 1

Transformările celulare în toate culturile urmărite de la 1 la 35 de zile

Parametrii urmăriţi		Zile de cultură	Număr de culturi	Procente	Intensitate
Multiplicare	Mitoze	12—15	5	38,4	++
		8—15	11	84	+++
	Amitoze	10—15	9	69	+
Păstrarea morfologiei normale: limfocite		1—15	12	93,3	+++
Diferenţiere şi dediferenţiere	Blaşti bazofili	1—18	9	69	++
	Tip macrofagic	2—29	11	84	+
	Tip epitelial	2—12	7	54,5	+
	Tip fibroblastic	2—35	13	100	+++
Reacţii celulare complexe	Fagocitoză	1— 5	12	93,3	++
	Citofagie	1— 5	7	54,5	+
	Peripoleză Emperipoleză	9—12	9	69	+++
	Reţea	15—35	9	69	+++

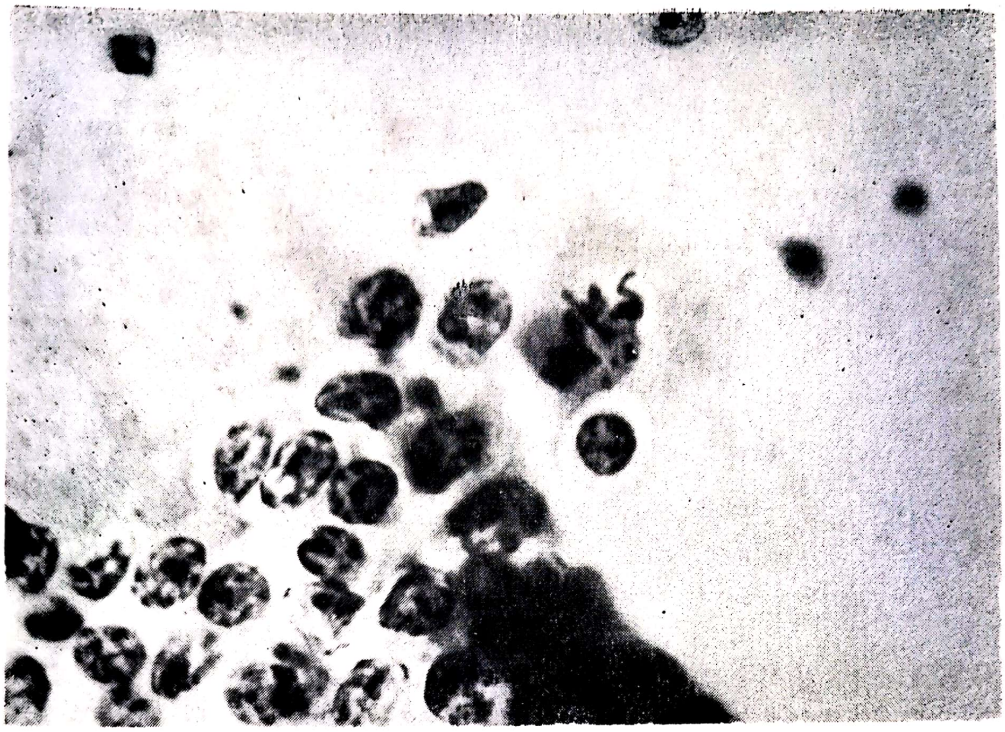


Fig. 1. — Grup de limfocite cu morfologie normală; una se găseşte în citoplasma unui blast în mitoză. Cultură de ganglion de 12 zile, coloraţie May-Grünwald-Giemsa. × 630.

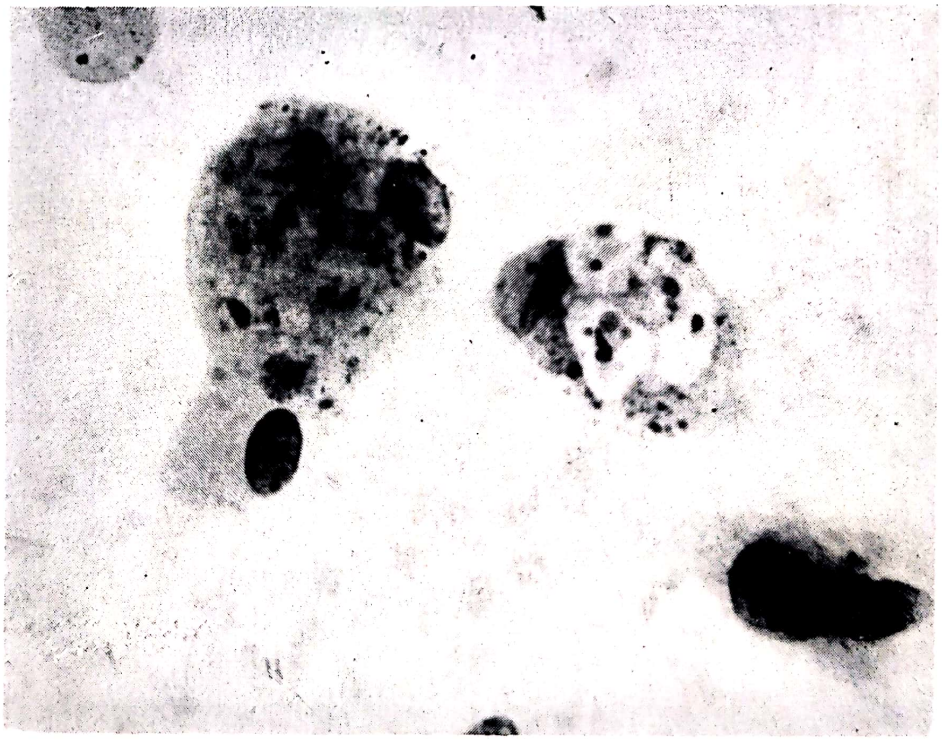


Fig. 2. — Celule nediferenţiale de tip macrofagic. Cultură de ganglion de 5 zile, coloraţie May-Grünwald-Giemsa. × 630.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 3. — Dezvoltarea monolayerului fibroblastic dintr-un grup de blaşti bazofili. Cultură de ganglion de 9 zile, coloraţie May-Grünwald-Giemsa. × 140.

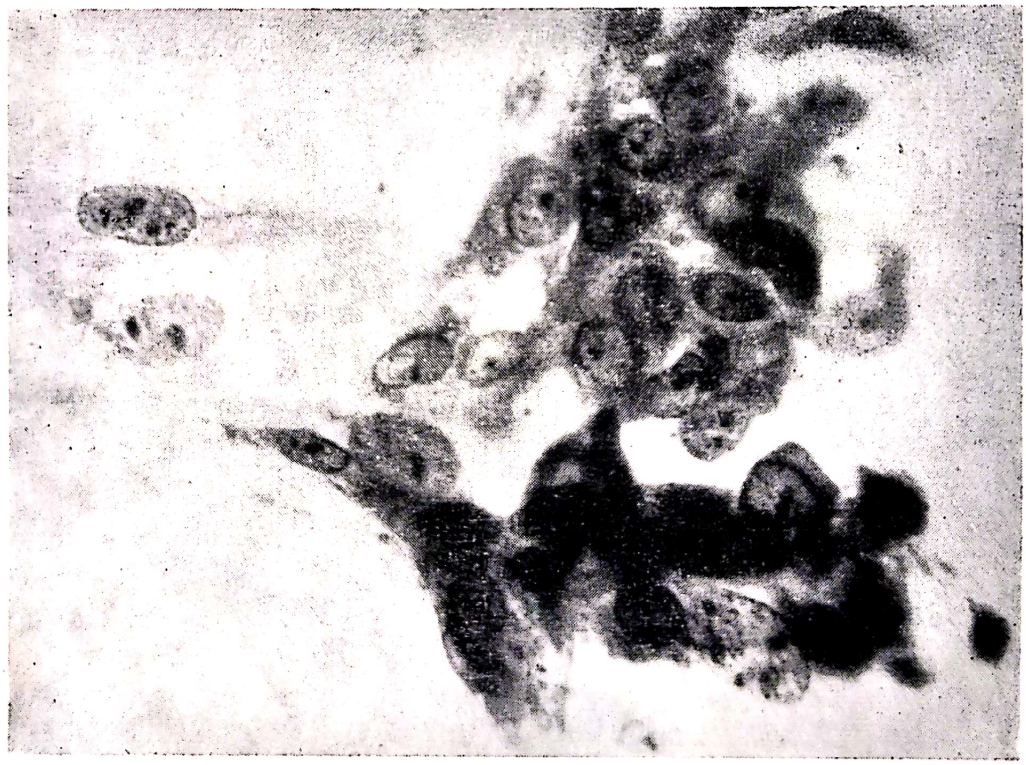


Fig. 4.— Grup de blaşti bazofili, precursori ai fibroblaştilor. Detaliu din fig. 3. × 630.

Scanned with OKEN Scanner

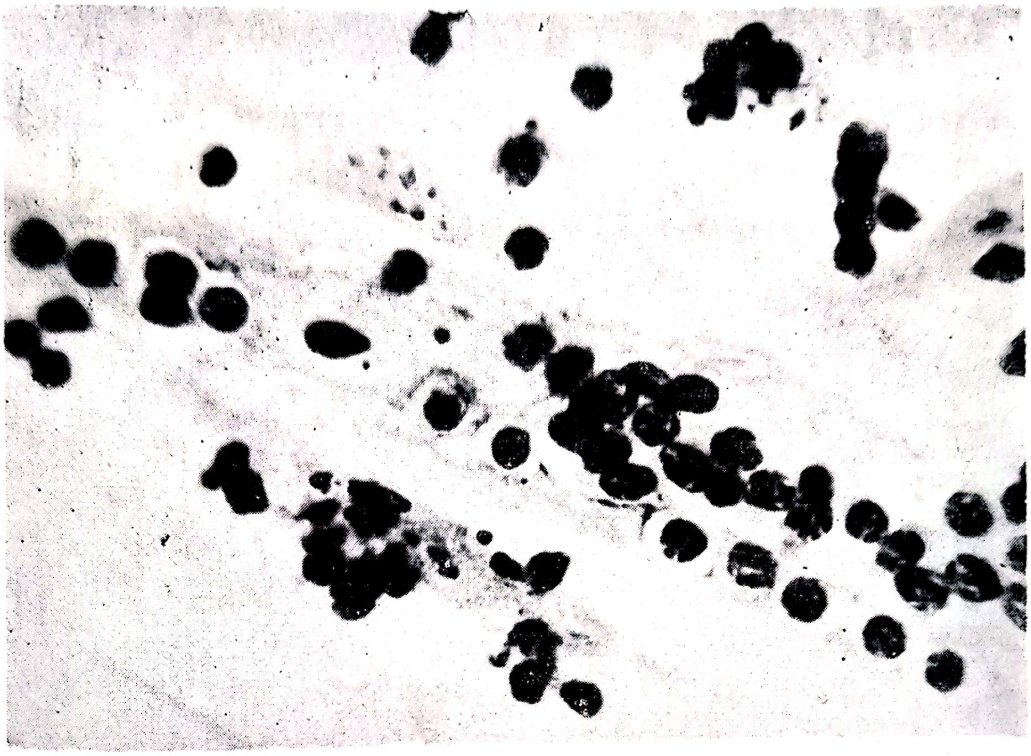


Fig. 5. — Aglomerarea limfocitelor în jurul celulelor de tip fibroblastic şi pătrunderea lor în citoplasma acestora. Cultură de ganglion de 10 zile, coloraţie May-Grünwald-Giemsa. × 420.

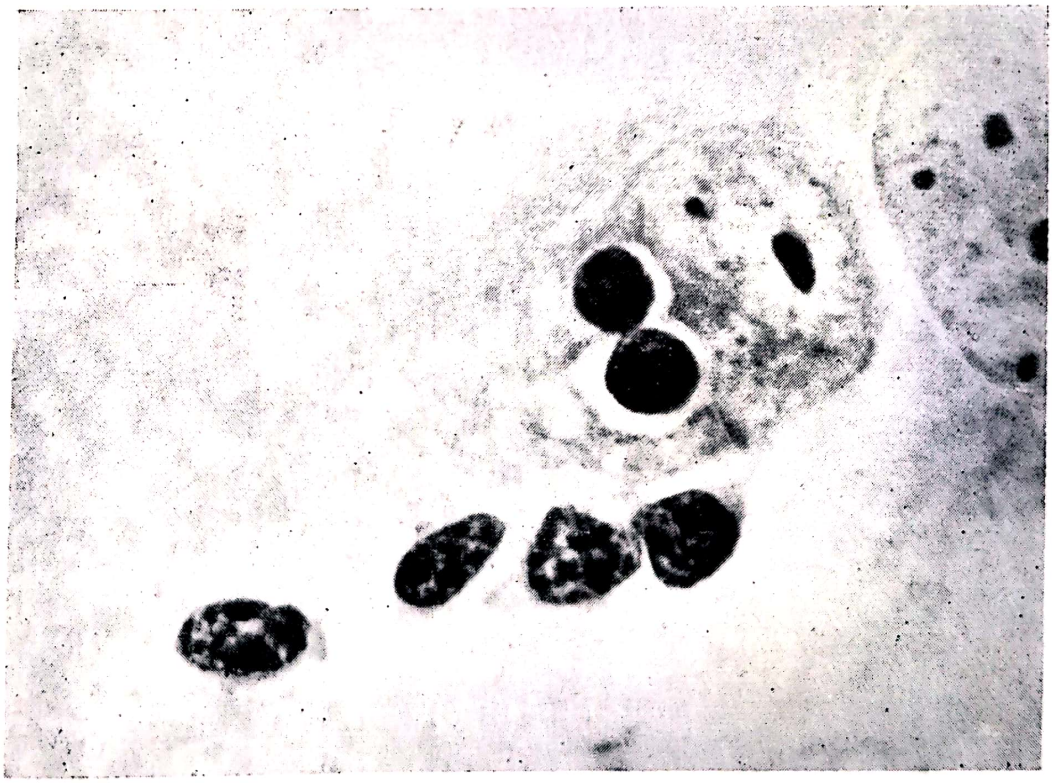


Fig. 6.— Pătrunderea a două limfocite în citoplasma unei celule de tip fibroblastic „emperipoleză". Cultură de ganglion de 11 zile, coloraţie May-Grünwald-Giemsa. × 630.

Scanned with OKEN Scanner

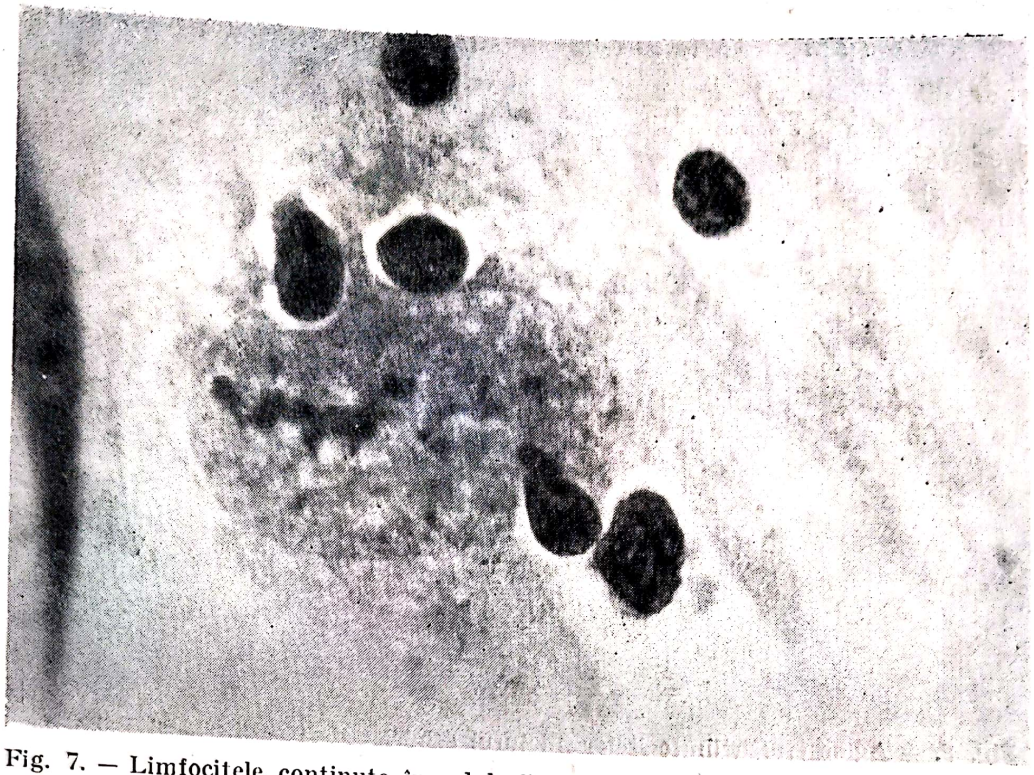


Fig. 7. — Limfocitele conținute în celula fibroblastică circulă liber, împing nucleul și chiar pătrund în nucleu. Cultură de ganglion de 10 zile, colorație May-Grünwald-Giemsa. × 630.

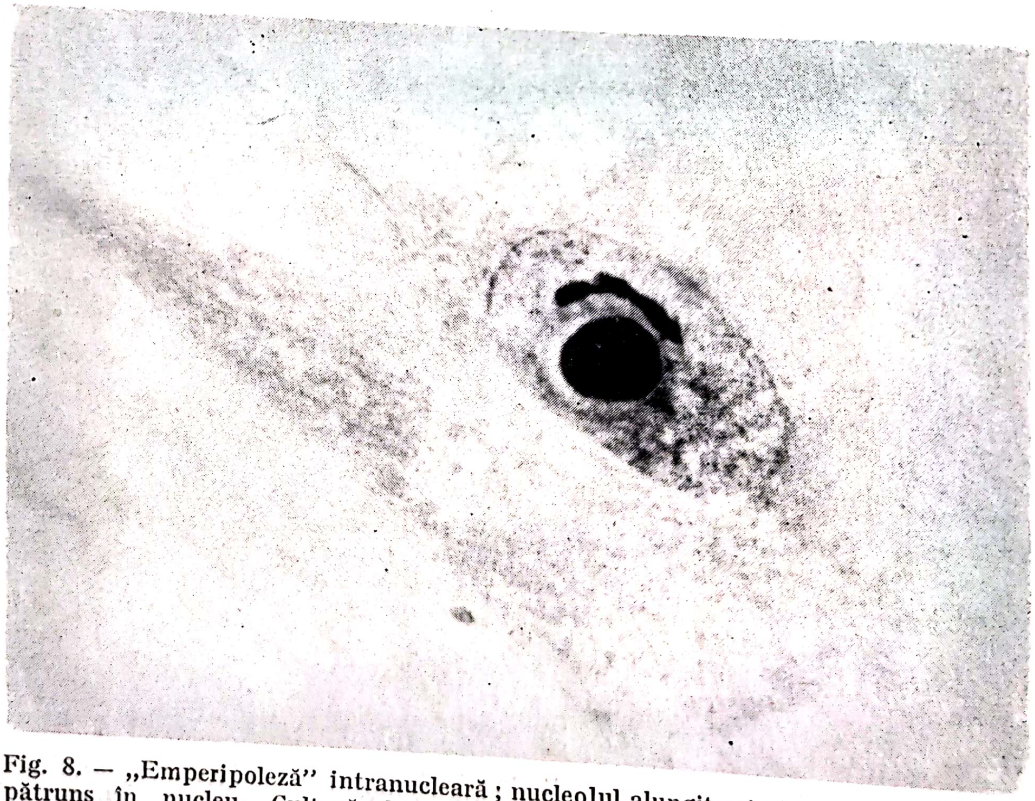


Fig. 8. — „Emperipoleză" intranucleară; nucleolul alungit este împins de limfocitul pătruns în nucleu. Cultură de ganglion de 10 zile, colorație May-Grünwald-Giemsa. × 630.

Scanned with OKEN Scanner

2) tipul epitelial, cu densitate celulară foarte inegală (tabelul nr. 1);

3) tipul fibroblastic (tabelul nr. 1, fig. 3) realizează rețele cu orientare palisadică la început, apoi formează monolayer dens, cu orientare dezordonată spre sfîrșit. Provin din blaști precursori, ce se găsesc la marginea internă a monolayerului fibroblastic (fig. 4).

Fenomenele de interrelație celulară apar foarte semnificative în condițiile noastre de lucru. În primele 5 zile apare citomacrofagia de intensitate variabilă, apoi formele de peri și emperipoleză. În ochiurile rețelei fibroblastice, limfocitele care își păstrează forma normală se îngrămădesc în jurul fibroblaștilor (fig. 5) și pătrund în citoplasma lor, unde par să circule liber împingînd organitele și nucleul (fig. 6). Fapt important, văzut de noi, este pătrunderea lor chiar în interiorul nucleului (fig. 7 și 8). Această conviețuire între celula-gazdă și limfocite durează cam 7 zile, timp în care nici una din celule nu suferă. După acest interval, limfocitele devin picnotice. Fenomenul de peri și emperipoleză s-a găsit la 69% din culturi, dar cu o intensitate foarte mare, existînd pînă la 20 de limfocite într-o celulă.

La cele trei cazuri cu diferite colagenoze, modificările au fost similare cu cele observate la ganglionii de poliartrită reumatoidă.

DISCUȚII

În cercetările de pînă acum, reacția variată a limfocitelor cu proliferare mitotică și transformare blastică, ceea ce e echivalent cu formarea imunoblaștilor *in vivo* (3), (13), era determinată de un factor antigenic specific, ca tuberculina (4), (5), (18), (19), (20), sau nespecific, PHA (6), (7), (8). În condițiile noastre de lucru, apar aceste fenomene fără a exista un factor stimulator specific sau nespecific și folosind un singur țesut, ganglionul limfatic. Originea celulelor blastice precursoare ale celulelor fibroblastice pare să fie prin dediferențierea mai ales a celulelor reticulare și a unei părți din limfocitele mici. Este greu de spus dacă această linie blastică, cu capacitate proliferativă mitotică, provine numai din acele clonuri celulare care răspund de reacțiile imune-autoimune în poliartrita reumatoidă.

Fenomenul de peri și emperipoleză este foarte intens în majoritatea culturilor noastre. Semnificația acestui fenomen este încă nelămurită. Unii autori susțin că ar fi o modalitate obișnuită de viață a limfocitelor *in vitro*; alții că ar fi prezent în unele hemopatii maligne (9), dar majoritatea acceptă ipoteza unei reacții imune în cazul cînd există două tipuri celulare diferite. Astfel, limfocitele sensibilizate experimental prezintă *in vitro* fenomenul de peri și emperipoleză, de invadare fie a celulelor de sinovială (16), fie a celulelor tiroidiene din boala Hashimoto (10), (12). În condițiile noastre de lucru, atît celula „invadată" — fibroblastul —, cît și cea „invadatoare" — limfocitul — provin din același organ și e posibil să aibă aceeași origine.

Modificările de structură și de funcție par să apară ca o consecință a diferențierilor și dediferențierilor de creștere *in vitro* într-o masă de celule dintr-un țesut sensibilizat.

Este posibil ca în poliartrita reumatoidă să apară diferenţe antigenice între celule, ca şi în cazul hemopatiilor maligne (9), în cadrul unei populaţii celulare cu capacitate reactivă foarte mare. Este greu de spus dacă această capacitate reactivă ar aparţine unor fibroblaşti care ar macrofagia limfocitele rămase nemodificate sau, din contra, limfocitele s-ar comporta ca celule imunologic competente active, ce ar reacţiona faţă de celulele mari fibroblastice de noua structură antigenică.

Fenomenul de emperipoleză, împreună cu filiaţia transformărilor celulare, dovedeşte existenţa a minimum două tipuri de limfocite cu funcţii latente diferite : unele capabile de transformare — blast — fibroblast ; altele care-şi păstrează forma primitivă şi invadează fibroblaştii în fenomenul de emperipoleză.

Transformările spontane în condiţiile noastre de lucru dovedesc o capacitate de adaptare caracteristică celulelor provenite dintr-o maladie cu patogenie imună.

Institutul de medicină internă
Bucureşti

BIBLIOGRAFIE

1. Barfield H., Lancet, 1964, **II**, *7 363*, 763.
2. Braunsteiner H., Klin. Wschr., 1962, *40*, 1 139.
3. Dameshek W., Blood, 1963, **XXI**, *2*, 243.
4. David J. R., Askari S. Al., Lawrence N. S. a. Thomas L., J. Immunol., 1964, **93**, 2, 264, 274.
5. David J. R., Askari S. Al., Lawrence N. S. a. Thomas L., J. Immunol., 1964, **93**, *2*.
6. Elves M. W., Lancet, 1963, **I**, *7 294*, 1 292.
7. Elves M. W. , Roath S. a. Israels M. C. G., Lancet, 1963, **I**, *7 285*, 806.
8. Elves M. W. a. Israels M. C. G., Lancet, 1965, **I**, *7 397*, 1 184.
9. Humble J. G., Jayne W. H. W. a. Pulvertaft R. J. V., Brit. J. Haemat., 1956, *2*, 283.
10. Ling N. R., Acton A. B., Roitt I. M. a. Domiach D., Brit. J. exp. Path., 1965, **XLVI**, *3*, 348.
11. Mellors R. C., J. exp. Med., 1959, *110*, 875.
12. Pulvertaft R. J. V., Proc. roy. Soc. Med., 1959, *52*, 315.
13. Rebuck J. W., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1955, *59*, 757.
14. Roitt S. M., Jones H. E. a. Domiach D., *II Symp. of Ummunopath.*, 1961, p. 174.
15. Sharp J. A. et Burwell R. G., Nature, 1960, **188**, *4 749*, 474.
16. Stephens Jr. a. Menthorn E. A., Texas Rep. Biol. Med., 1965, **23**, *1*, 110.
17. Sinkovics J. G., Nature, 1962, *196*, 80.
18. Speirs R. S., Science, 1963, *140*, 71.
19. Speirs R. S. a. Speirs E. E., J. Immunol., 1963, *90*, 561.
20. Speirs R. S., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, *113*, 819.

Primit la 30 aprilie 1966

Scanned with OKEN Scanner

ACȚIUNEA STIMULANTĂ A ALERGIEI TUBERCULOASE ASUPRA ACTIVITĂȚII REUMATOGENE A ALERGIEI STREPTOCOCICE

(Date experimentale)

DE

V. CIOBANU, MIHAELA PAPILIAN și MARIA GHEORGHIU

616—002.5—056.3:
616.981.21—053.6—06:016—002.77

Se știe că streptococul poate genera leziuni reumatice prin mecanism alergic. Nu se știe însă de ce numai unele organisme răspund cu asemenea leziuni la infecția streptococică. Efectul de amplificare imună a adjuvantului Freund ne-a impus ipoteza capacității alergiei tbc de a stimula efcctele alergiei streptococice. Această modalitate este sugerată și de unele observații clinice și merită a fi luată în considerare, dată fiind frecvența infecției tbc și marea capacitate alergizantă a bacilului Koch. În acest sens se înscriu rezultatele experimentale din prezentul studiu.

A. În lucrări anterioare (1), (2), (3), am arătat că am reușit să obținem o creștere a titrului anticorpilor serici elaborați împotriva unor antigene diferite, ca ovalbumina și țesutul hepatic, utilizînd adjuvant Freund. Această constatare arată că alergia bacilară (față de BK din adjuvant) stimulează răspunsul imun al organismului față de alte antigene. Anumite observații clinice ne-au făcut să presupunem că alergia tuberculinică are o acțiune amplificatoare și asupra efectelor patogene ale alergiilor infecțioase, în special ale alergiei streptococice.

Pentru verificarea acestei ipoteze, am făcut următoarea experiență (4):

La două loturi de cîte 9 iepuri, dintre care unii (lotul 1) sensibilizați la tuberculină, iar alții (lotul 2, martor) nesensibilizați, am injectat un amestec format din streptococi hemolitici omorîți, streptolizină „O" și extract cardiac, înglobați în ulei de parafină steril. După 4 săptămîni am constatat următoarele:

— I.D.R. la SLO a fost intens pozitivă la toate animalele din lotul 1 și negativă (sau foarte slab pozitivă) la martori. Aceeași diferență, dar mai puțin pronunțată, am constatat-o și în ceea ce privește titrul ASLO și IDR la corpii microbieni (streptococici).

— Majoritatea animalelor care prezentau o sensibilitate mixtă streptococică și tuberculinică aveau leziuni endocardice evidente la nivelul valvulei mitrale (îngroșări, noduli și uneori retracții importante), splenomegalie și leziuni renale. La martori nu am constatat decît la un număr

redus de animale leziuni valvulare discrete (opalescenţa valvulelor) şi la un singur iepure o uşoară splenomegalie.

Aceste date sprijină ipoteza noastră, după care modificările patologice determinate de alergia streptococică sînt mult mai grave dacă ea evoluează la organisme cu prealabilă hipersensibilitate tuberculinică.

B. Observaţia clinică atentă a 30 de cazuri de poliartrită reumatoidă, care evolua pe un teren de hipersensibilitate tuberculinică, ne-a arătat că o infecţie streptococică poate avea o evoluţie de tip „reumatoid" la bolnavi cu hiperergie tuberculinică (4), (8).

Lucrările lui Pearson, care au arătat marea susceptibilitate a şobolanilor albi de a face „artrită prin adjuvant", ne-au sugerat posibilitatea unei metode experimentale de studiu al acestei constatări.

Repetînd experienţele lui Pearson, am obţinut artrite pasagere, care au durat 4—6 săptămîni. După 5 luni de la administrarea adjuvantului (şobolanii nu mai aveau leziuni de 3 luni şi jumătate), acestor animale (lotul A, 17 animale), ca şi unui lot-martor (lotul B, 15 animale), le-am injectat intradermic antigene streptococice (0,1 ml de suspensie de streptococi betahemolitici tip A supuşi ultrasonării; 0,4 ml de ol. paraffini; 0,1 ml de lanolină; 0,4 ml mertiolat 1/10 000). După 16 zile se constată în lotul A apariţia de artrite interfalangiene, tarsiene, carpiene, la nivelul genunchilor etc. Modificările persistă de la cîteva zile la cîteva săptămîni. Nici unul dintre animalele-martor (lotul B) nu a prezentat modificări. După o lună se reinjectează animalele cu aceeaşi suspensie de streptococi. În săptămînile care urmează, se observă la lotul A apariţia de puseuri artritice repetate, care la unele animale au dus, după 6 luni, la leziuni articulare persistente, cu redoare sau chiar anchiloză. În lotul B, nici unul dintre animale nu a prezentat leziuni.

Examenul radiologic al leziunilor arată osteoporoză, pensare articulară, uneori chiar dispariţia interliniei articulare şi apariţia de punţi între epifize, expansiuni metafizare şi deviaţii axiale ale degetelor. Unul dintre animale a prezentat leziuni severe la genunchi, de tip anchiloză. Am fost surprinşi să constatăm chiar liză osoasă în unele focare inflamatorii articulare.

Examenul histopatologic al articulaţiei arată a proliferare conjunctivă intensă, care invadează progresiv suprafaţa cartilajelor articulare, putîndu-le acoperi complet (pannus); invazia cartilajelor, cu eroziune şi penetraţie în zona subcondrală a osului; formarea de aderenţe fibroase. Osul prezintă osteoporoză, cu subţierea lamelei osoase, lărgirea spaţiilor medulare etc.; leziuni inflamatorii peritendinoase.

S-a realizat, în felul acesta, un „model experimental" de poliartrită cronică, mai convingător decît cele citate pînă acum în literatură.

★

Faptele expuse arată că alergia tuberculoasă „excită" puternic întreg S.R.H., modificînd astfel reactivitatea imunologică a organismului. La iepuri cu puternică hipersensibilitate tuberculinică şi streptococică — spre deosebire de cei injectaţi numai cu antigene streptococice —, am găsit constant hiperplazia splinei, cu o reacţie reticulolimfoplasmocitară. La bolnavii la care poliartita reumatică evoluează pe fondul unei

Scanned with OKEN Scanner

hiperergii tuberculinice, am fost impresionaţi de frecvenţa limfadenopatiilor, al căror examen histologic arată o reacţie reticulolimfatică intensă. Iradierea animalelor sensibilizate, ca şi tratarea lor cu azot-iperită (6), inhibă reacţia cutanată la tuberculină. Profunda modificare a reactivităţii în urma alergizării la tuberculină este atestată de comportamentul animalelor din lotul A, care, spre deosebire de animalele nepreparate (lotul B), răspund la antigenele streptococice făcînd artrite. La aceasta se poate adăuga importanţa leziunilor de endocardită plastică, ce apar la iepuri cu hipersensibilitate tuberculinică şi imunizaţi ulterior cu streptococ şi ţesut miocardic, faţă de leziunile minime ce apar la animalele imunizate cu streptococ în absenţa unei alergii tuberculinice prealabile.

Se poate deci trage concluzia că alergia tuberculinică modifică terenul pe care infecţia streptococică ulterioară produce manifestări patologice mai intense decît organismele normale.

Există, desigur, şi alţi factori care au capacitatea de a modifica reactivitatea imunologică, dar am insistat asupra unuia care ni se pare a fi deosebit de important atît prin frecvenţa cu care intervine, cît şi prin intensitatea efectelor patogenice.

Institutul de medicină internă,
Bucureşti

BIBLIOGRAFIE

1. Ciobanu V., Med. int., 1957, *12*, 1 780.
2. Ciobanu V., Med. int., 1959, *2*, 215.
3. Ciobanu V., *Rolul autoagresiunii în patogenia cirozei hepatice*, Bucureşti, Edit. I.M.F., 1958.
4. Ciobanu V., Stoichiţă M., Oprescu C. C. şi Gheorghiu M., St. cerc. med. int., 1962, *1*, 77.
5. Ciobanu V., Gheorghiu M., Stoichiţă M., Oprescu C. C. şi Vasiliu I., St. cerc. med. int., 1963, *5*, 671.
6. Cohen S. G. a. Mekichie W. E., J. infect. Dis., 1954, **94**, 39.
7. Jones R. S. a. Ward J. R., Arthritis a. Rheumatism, 1963, **6**, *1*, 23.
8. Lupu N. G. şi Ciobanu V., *Boala reumatismală*, Bucureşti, Edit. Acad. R.P.R., 1963.
9. Pearson C. N. , în *Mechanism of hypersensitivity*, International Symposium H. Ford Hospital, Boston, Little, Brown and Comp., 1958.
10. Pers J., Acta allerg., 1951, **4**, 115.

Primit la 14 mai 1966

Scanned with OKEN Scanner

SEMNIFICAȚIA UNDELOR T ÎNALTE ÎN CERCETĂRILE EPIDEMIOLOGICE PRIVIND CARDIOPATIA CORONARIANĂ

DE

M. CONSTANTINEANU, M. STEINBACH, P. HARNAGEA, VIORICA DOBREANU-ENESCU și SANDA TEODORINI *

616.132.2–002 :612.172.4

S-a cercetat incidența undelor T înalte în conducerile precordiale pe trei loturi de populație din diferite regiuni ale Republicii Socialiste România. Modificarea a fost găsită foarte frecvent la bărbați adulți sănătoși, cel mai ades la populația de la Sf. Gheorghe (Deltă). Se insistă asupra muncii fizice grele și, ca urmare, asupra stării deosebit de bune de antrenament și adaptare a inimii și sistemului nervos vegetativ, în explicarea acestei variante fiziologice a electrocardiogramei.

Undele T înalte, clasificate la paragraful IX 2 în codul Universității din Minnesota (8), au fost semnalate în 1947 la bolnavii coronarieni în timpul sau imediat după o criză de angină pectorală puternică. De atunci și-au păstrat o reputație proastă, de expresie Ecg a unei ischemii miocardice acute (3), care se menține și astăzi.

Pe de altă parte, încă din 1937 se atrăsese atenția asupra undelor T înalte la bolnavii cu labilitate nervoasă vegetativă, în special vagotoni (4).

În ultimii ani, o dată cu răspîndirea mondială a studiilor de epidemiologie a cardiopatiei coronariene, au fost raportate unde T înalte la diferite populații — negri africani (7), (10), indieni din Peru (2), America (6) și Asia (9) —, pentru explicarea cărora a fost avansată, între altele, ipoteza unei specificități etnice (6).

În studiul de față se analizează și se discută incidența acestei modificări Ecg la trei grupuri de populație din țara noastră.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a considerat undă T înaltă aceea care depășea într-una sau mai multe conduceri precordiale (de regulă în V_{2-4}) înălțimea de 12 mm, care reprezintă limita superioară a intervalului mediu (6,5) $\pm$ 2σ (2,7) în materialul lui Simonson (8).

*) Asistente tehnice: Ioana Bărbulescu și Luiza Schioiu.

Scanned with OKEN Scanner

În tabelul nr. 1 se află, separat după sex, numărul total de subiecţi examinaţi clinic şi Ecg în cele 3 localităţi (Sf. Gheorghe — în Delta Dunării, Lăpuşna — reg. Mureş-Autonomă Maghiară şi Bran — reg. Braşov) şi numărul de subiecţi cu T > 12 mm în conducerile precordiale, în cifre absolute şi procente.

Tabelul nr. 1

Localitatea	Bărbaţi			Femei		
	Sf. Gheorghe	Lăpuşna	Bran	Sf. Gheorghe	Lăpuşna	Bran
Nr. total de subiecţi examinaţi	391	285	104	332	—	147
Nr. subiecţi cu undă T înaltă	130	55	15	13	—	2
Procente	33,3	19,3	14,4	3,9	—	1,3

În tabelul nr. 2, grupul de subiecţi cu unde T înalte este împărţit în cardiaci şi sănătoşi din punct de vedere cardiovascular.

Tabelul nr. 2

	Sf. Gheorghe			Lăpuşna			Bran		
	total	T > 12 mm în prec.	%	total	T > 12 mm în prec.	%	total	T > 12 mm în prec.	%
Normali cardiovascular clinic şi Ecg	587	122	20,8	269	53	19,7	202	14	6,9
Patologici clinic şi/sau Ecg	136	21	15,4	16	2	12,5	49	3	6,1

În tabelul nr. 3 este arătată distribuţia undelor T înalte la subiecţii normali pe grupe de vîrstă din 10 în 10 ani.

Tabelul nr. 3

	21—30	31—40	41—50	51—60
Sf. Gheorghe	41 (33,5 %)	33 (27 %)	27 (22 %)	18 (14,7 %)
Lăpuşna	11 (20 %)	19 (35 %)	16 (29 %)	8 (15 %)
Bran	1 (7 %)	0	6 (43 %)	7 (50 %)

Scanned with OKEN Scanner

DISCUȚII

Undele T înalte peste 12 mm în conducerile precordiale au fost găsite frecvent la bărbații din Sf. Gheorghe, Lăpușna și Bran în ordine descrescîndă (vezi tabelul nr. 1). Procentele de 33%, 19% și 14% depășesc în mod frapant pe acela de 1%, frecvență cu care se întîlnește în general această modificare la populația adultă (1), (10)[1]. La femei, modificarea este incomparabil mai rară. La primele două populații, undele T înalte au fost găsite mai frecvent la subiecții normali din punct de vedere cardiovascular decît la cardiaci (vezi tabelul nr. 2), pe cînd la populația din Bran incidența a fost aproximativ egală la sănătoși și cardiaci. Tot la primele două populații, undele T înalte sînt mai frecvente pînă la 50 de ani, la populația din Bran după această vîrstă (tabelul nr. 3), ceea ce sugerează legătura lor posibilă cu patologia cardiacă la aceasta din urmă, spre deosebire de cele dintîi.

Frecvența mare a acestei particularități Ecg în rîndul adulților sănătoși din punct de vedere cardiac și care depun o muncă fizică deosebit de grea arată de la început natura sa benignă, de variantă fiziologică a normalului.

Trebuie subliniat că unda T este adesea ascuțită și/sau simetrică, diferențierea sa de undele T de natură coronariană neputînd fi făcută după aceste particularități morfologice, ci doar prin coroborare cu starea clinică a celui examinat. Pentru exemplificare, în figura 1 sînt reproduse diverse tipuri de T înalt la adulți sănătoși din populațiile studiate de noi, alături de unde T identice provenind de la bolnavi coronarieni în criză anginoasă sau iminență de infarct, publicați de Freundlich (3). Asemănarea e frapantă.

Undele T înalte la adulți sănătoși au fost găsite în proporții foarte diferite : Epstein, la o populație de bărbați tineri din Peru, întîlnește asemenea unde T înalte cel mai frecvent în toată literatura : 46% și se declară surprins (2); Ostrander, în Michigan, la 1% din totalul unei populații mixte, aproape exclusiv la bărbați tineri între 15 și 30 de ani (4,2% din aceștia) (6); Srikantia, în India, la 6,2% din subiecții cu nivel economic scăzut și 3,6% din cei cu nivel economic ridicat (9) (*N.B.* : luînd limita T-ului la 10 mm); Payet, în Africa, numai la negri tineri (7).

Explicația fenomenului diferă și ea după autori : distonie vegetativă cu vagotonie (4), (7), specificitate etnică (6), perete toracic subțire (2), persistența „pattern"-ului juvenil (2), (10), altitudine mare (2).

Sîntem de părere că, cel puțin în ce privește țara noastră, pe lîngă sexul masculin și vîrsta tînără, contribuie la producerea modificării de care ne ocupăm și munca fizică deosebit de grea pe care o depun pescarii și tăietorii de lemne, cu alte cuvinte starea neobișnuit de bună de antrenament și adaptare a inimii și sistemului nervos vegetativ la acești subiecți. Ipoteza aceasta se bazează pe :

a) predominanța undelor T înalte la bărbați și tineri care depun o muncă fizică mai grea decît femeile și bătrînii;

---

1 1,5% pe 200 de cazuri normale din laboratorul de electrocardiografie al Institutului de medicină internă.

b) predominanţa undelor T înalte în lotul de la Sf. Gheorghe, compus din pescari cu muncă grea, comparativ cu lotul de la Bran, compus din crescători de vite cu muncă sensibil mai uşoară;

c) comparaţia cu electrocardiograma sportivilor de performanţă, care arată unde T precordiale cu atît mai înalte, cu cît gradul de antrenament creşte, ajungînd la un maxim în perioadele de performanţe maxime şi scăzînd o dată cu pierderea formei sportive (1), (5);

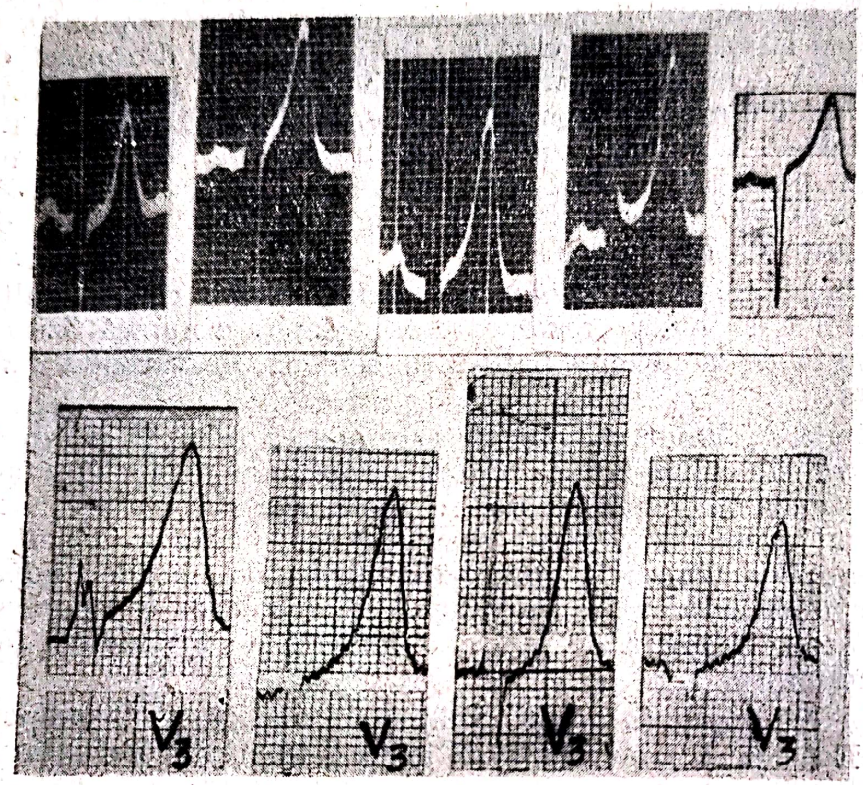


Fig. 1. — *Sus*: Unde T înalte în precordiale la bolnavi coronarieni în criză anginoasă (25 mm/sec, după Freundlich (3)). *Jos*: unde T asemănătoare la subiecţi sănătoşi din loturile noastre (50 mm/sec). *N.B.* Viteza mai mică îngustează şi ascute undele T.

d) faptul că undele T înalte au fost reportate întotdeauna la populaţii din zone geografice în care mecanizarea şi automatizarea sînt reduse şi deci munca fizică mai mare: India, America de Sud, Africa (2), (7), (9);

e) am găsit o corelaţie lineară pozitiv semnificativă între rezultatul testului Harward, care măsoară gradul antrenamentului fizic, şi înălţimea undei T ($p < 0{,}01$). De asemenea am constatat cu ajutorul testului χ^2 o dependenţă între înălţimea undei T (mai mic sau mai mare de 10 mm) şi rezultatul probei Harward (grupa mijlociu şi bun faţă de grupa excelent).

Împotriva acestei ipoteze ar pleda absenţa unei corelaţii, căutată de noi, a undelor T înalte cu: a) semnele electrocardiografice şi radiologice de hipertrofie „fiziologică" a ventriculului stîng; b) bradicardia sub 60/min, ca expresie a vagotoniei de antrenament.

Institutul de medicină internă,
Bucureşti

CERCETĂRI PRIVIND INTERACȚIUNEA DINTRE FACTORUL REUMATOID ȘI DEZOXIRIBONUCLEOTIDE LA BOLNAVII CU BOLI DE COLAGEN

DE

CARMEN GEORGESCU

616—002.77—091.8

Pornind de la cercetarea relației existente între factorul reumatoid și acidul dezoxiribonucleic seric, sînt puse în evidență acțiuni comune ale celor două substanțe.

Prin folosirea mai multor metode de extragere și estimare este infirmată prezența în ser a acidului dezoxiribonucleic, moleculă înalt polimerizată. Adaptarea metodei de extragere a ADN din microorganisme prilejuiește obținerea unui ADN pur din leucocite.

Nu s-au observat modificări cantitative ale acidului dezoxiribonucleic leucocitar în diverse boli de colagen.

Prezența tulburărilor metabolismului proteic la bolnavii cu boli de colagen este astăzi atestată de o serie de cercetări, care demonstrează în special modificări localizate în sistemul globulinic. Ele sînt reprezentate prin : hipergamaglobulinemii (1), (14), prezența factorului reumatoid (13) și prezența de anticorpi anormali diverși (1), (2), (9), (14).

Interesanta lucrare a lui Gray (1964) (4), care cercetează relația dintre factorul reumatoid (F.R.) și acidul dezoxiribonucleic (ADN) „seric" ne-a incitat la studierea și verificarea anumitor date.

Lucrarea prezentă a avut drept scop : 1) cercetarea eventualelor modificări cantitative ale ADN la diversele boli de colagen ; 2) punerea în evidență a relației existente între ADN și F.R.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am folosit ser (20 ml) provenit de la bolnavi cu poliartrită reumatoidă (14 bolnavi), bolnavi cu poliartrită reumatoidă și celule lupice (6 bolnavi) și de la bolnavi cu boală lupică (6 bolnavi). Lotul martor a fost constituit din 12 normali. Lucrînd cu mai multe metode de extragere* (Kay și colab. (5), Marmur (6)) și estimare (Ogur și Rosen (8), Schmidt și Thannhauser (10)), nu am putut pune în evidență în sînge un ADN seric, moleculă înalt polimerizată, ci numai nucleotide (fig. 1).

Am încercat atunci extragerea ADN din leucocite. Procedeul folosit reprezintă o adaptare la condițiile speciale de lucru cu leucocite a metodei Marmur (1961), de extragere a ADN

*) Partea tehnică a lucrării a fost efectuată în Institutul de biochimie al Academiei C.S.S.R.

din microorganisme. De la aceleaşi loturi de bolnavi, din 35 ml de sînge (0,2 ml de heparină pentru 10 ml de sînge) am obţinut un ADN cu un înalt grad de puritate * (fig. 2).

Cu această metodă de extragere, precum şi cu metodele de dozare, nu am obţinut variaţii cantitative semnificative ale ADN leucocitar la loturile de bolnavi cu boli de colagen intrate în studiu.

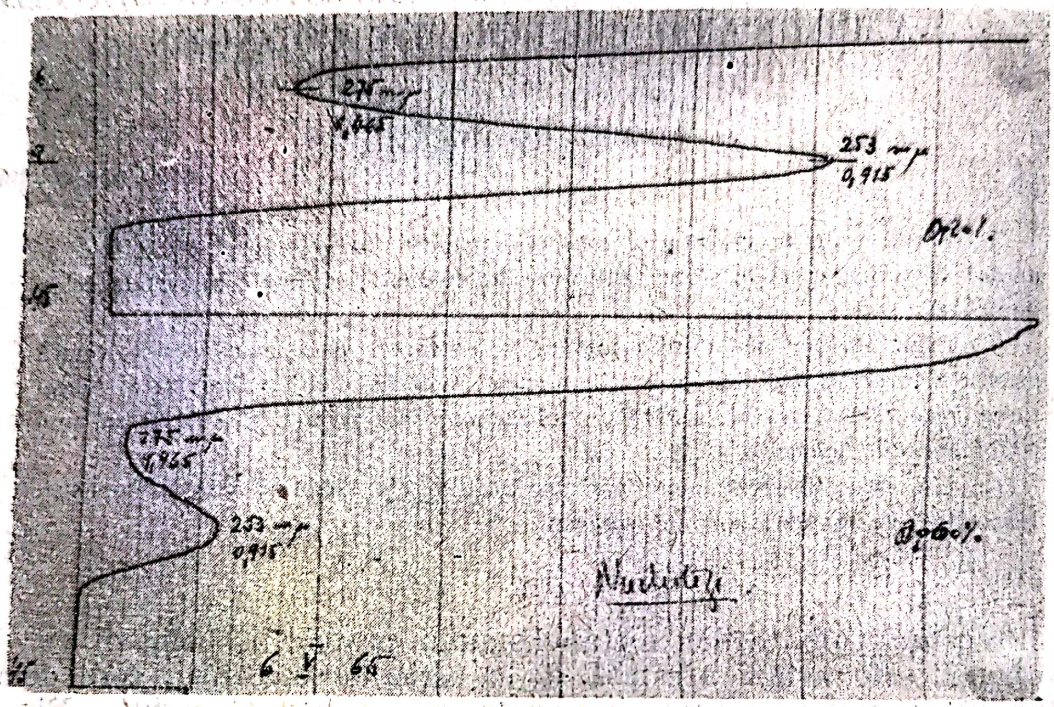


Fig. 1. — Curba de absorbţie a nucleotidelor în U.V. Curba obţinută arată că nu avem de-a face cu ADN.

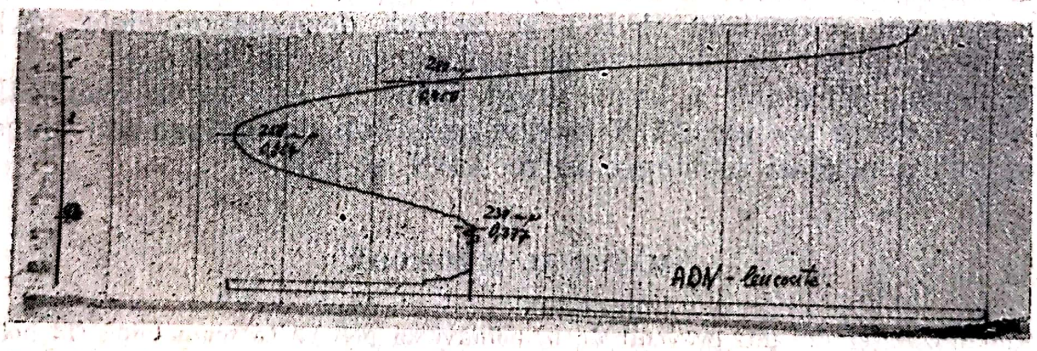


Fig. 2. — Curba de absorbţie a ADN leucocitar în U.V. Curba obţinută este tipică pentru ADN.

Nu sîntem de acord şi am dovedit experimental că nu putem vorbi de un ADN „seric" pe baza metodelor folosite şi considerăm, ca de altfel şi alţi cercetători, că metoda Schneider (11), (12) de dozare a ADN nu este cea mai adecvată. În acest scop am continuat lucrările lui Gray asupra relaţiei dintre ADN şi factorul reumatoid. Am întreprins două serii de experienţe plecînd de la proprietatea cunoscută a F. R. de a aglutina hematiile de oaie.

*) Detaliile de tehnică au apărut într-o lucrare anterioară (3).

Într-o primă experienţă am cercetat efectul adăugării ADN din timus la suspensia celulelor sensibilizate de oaie. Pentru control a fost folosită o suspensie de celule de oaie nesensibilizate. Rezultatele sînt cuprinse în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Efectul concentraţiilor diferite ale ADN asupra celulelor sensibilizate de oaie, comparativ cu efectul aceloraşi concentraţii de ADN asupra celulelor normale de oaie

ADN	1 mg/ml		0,15 mg/ml		0,05 mg/ml	
	control	test	control	test	control	test
1	0	1 : 128	0	1 : 64	0	1 : 4
2	0	1 : 128	0	1 : 64	0	1 : 4
3	0	1 : 128	0	1 : 64	0	1 : 4

Aşa cum reiese din această experienţă, ADN posedă o proprietate asemănătoare cu a factorului reumatoid, ducînd la aglutinarea celulelor sensibilizate de oaie.

În continuare am cercetat efectul dezoxiribonucleazei asupra factorului reumatoid testat prin aglutinarea celulelor sensibilizate de oaie. Controlul a fost constituit din seruri de bolnavi cu P.C.E., la care s-a adăugat un volum egal cu al enzimei de soluţie salină. Rezultatele sînt prezentate în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

Efectul dezoxiribonucleazei asupra proprietăţii serului bolnavilor cu PCE de a aglutina hematiile sensibilizate de oaie

	Control	Probă
1	1 : 128	0
2	1 : 128	0
3	1 : 128	0

Faptul că o enzimă cu mare specificitate, ca ADN-aza, acţionează asupra unui substrat care nu este acid nucleic, respectiv acid dezoxiribonucleic, inhibînd reacţia de aglutinare a hematiilor sensibilizate de oaie, deschide larg posibilitatea speculaţiilor teoretice, în sensul unei analogii structurale între F.R. şi ADN sau al unui complex F.R.-dezoxiribonucleotide în ser. S-ar mai putea pune problema unei acţiuni nespecifice a dezoxiribonucleazei.

DISCUŢII

Mellors şi Heimer (1959) (7) au arătat originea factorului reumatoid în plasmocite, din ţesutul limfoid şi leziunea viloasă sinovială. F.R. este cunoscut a fi o 19 S-globulină cu o mobilitate electroforetică în regiunea beta şi jumătate din gama nedistinctă din punct de vedere fizico-chimic de globulinele beta-2 M şi avînd proprietatea de a interacţiona cu gama-globulinele 7 S de origine umană şi animală.

Migrarea electroforetică a ADN este asemănătoare cu a unei 19 S-globuline. În general, este recunoscut faptul că standardul de ADN nu este antigenic la mamifere. Dar ADN parţial denaturat este capabil să inducă apariţia de anticorpi, 7 S şi 19 S. Prin urmare, ADN ar reacţiona nu

numai cu gamaglobulinele 7 S, ci şi cu 19 S, implicit factorul reumatoid. În reacţie nu intră întregul helix al ADN ; locul de acţiune ar fi bazele şi moleculele de oze a cel puţin două nucleotide vecine pe un singur lanţ polinucleotidic. Factorul reumatoid ar avea o structură complementară antigenului, ceea ce ar putea explica efectul ADN-azei asupra lui.

Aplicarea tehnicii de imunofluorescenţă a lui Coons la corpii Aschoff a pus în evidenţă prezenţa de gamaglobuline în focarul lezional. Folosindu-se antigamaglobulina 19 S marcată cu fluoresceină, a fost identificată indirect o 19 S-globulină în această leziune. Pe de altă parte, Klemperer a semnalat prezenţa de nucleotide la nivelul degenerării fibrinoide. Este vorba de o precipitare locală între factorul reumatoid şi nucleotide? Reacţia dintre globulinele 19 S şi dezoxiribonucleotide este cauza sau efectul afecţiunii de bază?

În ultimă instanţă, persistenţa unei reacţii globulină 19 S—ADN denaturat pare să fie condiţionată de prezenţa celor două substanţe, de persistenţa condiţiilor care le-au generat.

Institutul de medicină internă,
Bucureşti

BIBLIOGRAFIE

1. Behrend T. u Cleve N., Z. Rheumaforsch., 1960, **19**, 121.
2. Deicher H. R. G., Holman H. R. a. Kunkel M. B., J. exp. Med., 1959, **109**, 97.
3. Carmen Georgescu, lucrare de doctorat, noiembrie, 1965.
4. Gray G. D., J. Immunol., 1964, **92**, 827.
5. Kay E. R. M., Simmone N. S. a. Daunce A. L., J. amer. chem. Soc., 1952, **74**, 1 724.
6. Marmur J., J. Med. Biol., 1961, **3**, 208.
7. Mellors R. C. a. Heimer R., J. exp. Med., 1959, **110**, 875.
8. Ogur M. a. Rosen G., Arch. Biochem., 1950, **25**, 262.
9. Scalettar K. a. Marcus D. M., New Engl. J. Med., 1960, **263**, 226.
10. Schmidt G. a. Thannhauser S. J., J. biol. Chem., 1945, **161**, 83.
11. Schneider W. S., J. biol. Chem., 1945, **161**, 293.
12. Schneider W. S., J. biol. Chem., 1946, **161**, 747.
13. Svartz N., Arch. Interamerican Rheum. Assoc., 1958, **4**, 615.
14. Zmyzgova P., Problem. Rhum., 1962, **2**, 14.

Primit la 14 mai 1966

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL BOLII HODGKIN CU VINCALEUCOBLASTINĂ ŞI METILHIDRAZINĂ

(notă preliminară)

DE

P. GROZEA, R. GEIB, ELENA SIGHETEA, MARIANA GOCIU, ILEANA DĂNCESCU şi ŞT. BERCEANU

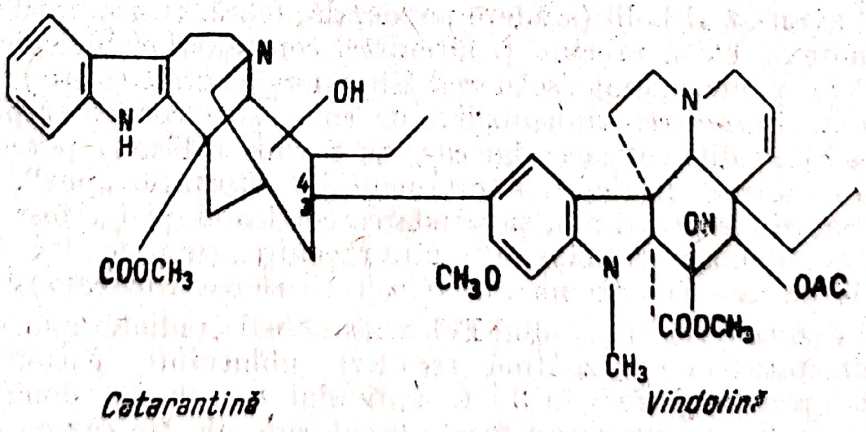
616—006.442—08

Se prezintă experienţa autorilor în folosirea noilor agenţi chimioterapeutici : vincoleucoblastina (vlb) (20 de cazuri) şi metilhidrazina (mh) (15 cazuri) în boala lui Hodgkin (b.H.)

În cele ce urmează vom expune unele date preliminare privind experienţa noastră cu cei doi agenţi chimioterapeutici mai importanţi introduşi în practica tratamentului b.H. în ultimii ani : vincaleucoblastina şi metilhidrazina.

Vincaleucoblastina *, unul din alcaloizii dimeri extraşi din planta *vinca rosea* Linn, este un toxic fuzorial, care inhibă mitoza în metafază, interferînd în sinteza nucleotizilor prin deprimarea ADN. Acţiunea este contracarată de acidul glutamic, fapt care pledează şi pentru competiţia antimetabolică cu anumiţi aminoacizi esenţiali.

Formula ei dezvoltată este :

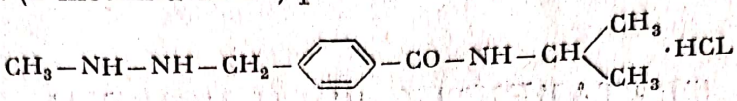


Catarantină, Vindolină

* Vincaleucoblastina („Velbe") oferită spre experimentare de laboratoarele Eli Lilly. Secţia internaţională de cercetări clinice. Biroul pentru Europa, Geneva.

*Metilhidrazina** are formula :

N-isopropyl-α-(2-metilhidrazino)-p-toluamid hidrochlorid.



Prin autooxidarea în mediu apos a grupării hidrazinice se formează peroxizi care degradează depolimerizînd ADN şi determinînd ruperi ale cromatidelor, translocaţii cromozomiale, prelungirea interfazei şi scăderea activităţii mitotice. Efectul citostatic s-ar explica prin amino- şi hidroximetilare (activitate alkilantă).

MATERIAL ŞI METODĂ

Am tratat un număr total de 35 de pacienţi suferind de b.H. în anii 1965—1966. În materialul nostru cazuistic predomină clasa de vîrstă între 40 şi 60 de ani, formele evolutive avansate (din stadiile III şi IV) şi care au avut o durată de boală premergătoare tratamentului cu vlb şi mh între 3 şi 5 ani, deci cazuri severe, ajunse la limita medie de supravieţuire, supuse anterior metodelor uzuale terapeutice.

În ceea ce priveşte metoda de tratament, ea reiese din tabelul nr. 2.

REZULTATE. DISCUŢII

Rezultatele sînt expuse în tabelele nr. 1 şi 2. Sînt în curs de studiu cazurile care primesc doze de întreţinere (neincluse în tabele).

Numărul cazurilor studiate pînă la această dată este insuficient pentru a permite tratarea statistică aprofundată ; ele permit totuşi unele precizări pe care vom încerca a le face în cadrul acestor comentarii. Majoritatea cazurilor noastre se încadrează în stadiile III şi IV (generalizat şi diseminat), care au beneficiat anterior, mai mult sau mai puţin, de modalităţile terapeutice de uz curent (radioterapia, chimioterapie), dar la care un mare procent deveniseră rezistente. Starea generală deficitară ţinînd de stadiul avansat al bolii (scădere ponderală, febră, transpiraţii profuze, prurit, anorexie etc.), precum şi alterarea constantelor biologice (VSH crescută, leucopenie, anemie, scăderea Hb, anergie cutanată etc.), a impus în unele cazuri asocierea transfuziilor de sînge şi a corticoterapiei, care singure s-au dovedit ineficace, dar care au permis ridicarea potenţialului biologic şi aplicarea ulterioară a tratamentului citostatic „pur". La unii dintre pacienţii trataţi cu mh, suspendarea corticoterapiei a fost posibilă în timpul curei cu agentul citostatic fără revenirea simptomelor amintite. În cazurile tratate cu vlb nu am folosit asocierea corticoterapiei.

Trei cazuri severe în stadiul IVb rezistente la radioterapie şi majoritatea citostaticelor, prezentînd recăderi subintrante, necontrolabile, s-au remis aproape perfect în 3—4 săptămîni cu mh. La două cazuri, pleureziile satelite s-au rezorbit foarte rapid sub mh. Un caz cu ulceraţii

* Metilhidrazina („Natulan") oferită spre experimentare de laboratoarele Hoffmann — La Roche, Basel.

Tabelul nr. 1

		vincaleuco-blastina	metil-hidrazina
nr. total cazuri		20	15
vîrsta bolnavilor	10—20 ani	1	1
	20—30 ani	6	7
	30—50 ani	6	5
	50—70 ani	7	2
stadiul bolii (după conferința de la Rye, 1965)	I A	0	0
	I B	0	0
	II A	0	0
	II B	0	1
	III A	0	0
	III B	7	8
	IV A	0	0
	IV B	13	6
forme evolutive	acute	0	0
	subacute	5	1
	cronice	15	14
forme anatomopatologice (Jackson-Parker)	paragranulom	0	0
	granulom	16	14
	sarcom	4	1
durata evoluției bolii pînă la folosirea vlb sau mh	1—3 luni	1	0
	3—6 luni	2	0
	6—12 luni	1	1
	12—24 luni	4	5
	24—36 luni	3	4
	36—72 luni	5	3
	peste 72	4	2

Tabelul nr. 2

		vincaleucoblastina	metilhidrazina
doza unică		10 mg i.v.	250 mg i.v. 300 p.o.
intervale de administrare		7—10 zile	zilnic (per os sau i.v.)
doza pe cură		120—170 mg	7—14 g
doza de întreţinere		10 mg	100—200 mg
durata administrării		60—90 zile	cca 30 zile
toleranţa		bună	bună
fenomene toxice secundare (în ordinea frecvenţei)		greaţă, inapetenţă, astenie, dureri abdominale, diaree, vărsături, dureri ganglionare, cefalee, insomnie, erupţie purpurică, urticarie, dureri articulare	greaţă, vărsături, anorexie, parestezii ale extremităţilor, dureri abdominale, astenie, rash urticarian, dureri ganglionare, icter, constipaţie, cefalee.
fenomene pozitive clinice (în ordinea apariţiei)		diminuarea febrei, ameliorarea stării generale, involuţia adenopatiei, diminuarea splinei şi ficatului, creşterea apetitului	scăderea febrei, reducerea adenopatiilor, diminuarea pruritului, ameliorarea stării generale, scăderea VSH, a α_2-globulinelor; scăderea splinei, dispare pleurezia
leucopenia		medie 3 200 (1 700—4 200)	medie 3 000 (1 200—3 800)
rezultate	latenţa răspunsului terapeutic	3 săptămîni (2—5)	2 săptămîni (10—18 zile)
	remisiune completă *) aparent completă *)	7	5
	remisiune incompletă *) incompletă **)	5	7
	ameliorare parţială *) eşec non total**)	3	2
	eşec eşec total *) eşec total **)	5	1
	durata medie a remisiunii +)	4 luni (1—7)	3 luni (1—5)

*) după denumirea Jean Bernard
**) după denumirea Georges Mathé
+) pînă la data prezentării rezultatelor.

hodgkiniene profunde ale pielii a beneficiat pentru o perioadă spectacular de acelaşi tratament. La doi pacienţi, repetarea succesivă a curelor cu mh la o nouă recidivă a rămas fără rezultat, fapt semnalat de altfel în literatură, ceea ce se pare că nu este cazul pentru vlb.

Leucopenia este un fenomen constant în cursul tratamentului cu ambele citostatice, dar în timp ce în curele cu vlb se impune o distanţare a administrării lor şi precauţii în progresivitatea dozelor, avem impresia că limita de 3 000 de leucocite/mmc (şi chiar mai puţin) nu este o contraindicaţie pentru menţinerea plafonului de 300 mg de mh/doză, care a putut fi aplicată de noi fără inconveniente. La două cazuri au apărut în mijlocul curei cu mh erupţie urticariană gigantă şi rash scarlatiniform. Reluată după două zile de întrerupere, terapia a fost perfect tolerată. Sensibilizarea la mh pare că potenţează reacţiile imunalergice de sensibilizare anterioară la unele droguri (în cazul nostru, barbiturice şi butazolidin).

Tratamentul de întreţinere este principial indicat pentru ambele substanţe, în special însă pentru vlb cu rezervele impuse de efectele secundare, mai ales hematologice.

CONCLUZII

Rezultatele noastre se suprapun în cea mai mare parte datelor din literatura mondială.

Credem că pentru considerente de ordin terapeutic (datorită acţiunii specifice a fiecărui agent în parte şi reducerii dozelor individuale se asigură evitarea efectelor nocive de sumaţie şi a rezistenţei încrucişate) asocierea mai multor citostatice (printre care şi alcaloizii de vinca şi mh) merită atenţie, iar noi sîntem în curs de a aplica un atare program.

Avînd în vedere proporţia de rezultate favorabile, toleranţa bună, toxicitatea relativ redusă, lipsa de rezistenţă încrucişată cu agenţii obişnuiţi citostatici şi radioterapie (remisiuni la cazuri în stadiile III şi IV, în prealabil tratate), posibilitatea aplicării ambulatorii etc., credem că aceşti doi agenţi sînt, alături de derivaţii de azot-iperită, cele mai importante achiziţii pentru chimioterapia bH*.

Institutul de medicină internă
Bucureşti

BIBLIOGRAFIE

1. Aisenberg C. A., New Engl. J. med., 1964, **270**, *10*, *11*, *12*, 508, 565, 617.
2. Hall C. T., *New chemotherapeutic agents in Hodgkin's disease*, Conferinţa *Obstacles to the control of Hodkin's disease*, New York, 1965. September 13—15 (date nepublicate, sub tipar la Cancer Research).
3. Miller G. D., *Chemotherapy as a primary treatment of Hodkin's disease*, Conferinţa *Obstacles to the control of Hodkin's disease*, New York, 1965, September 13—15.

* Mulţumim prof. J. Bernard şi colaboratorilor săi şi prof. agr. Georges Mathé şi colaboratorilor săi pentru sprijinul acordat la realizarea acestei lucrări.

Scanned with OKEN Scanner

4. MOESCHLIN S., Schweiz. med. Wschr., 1964, **94**, *2*, 665.
5. ROTTINO A., Discussion of the paper of John E. Ultmann, James K. Cunningham and Alfred A. Gellhorn, Conferința *Obstacles to the control of Hodgkin's disease*, New York, 1965, September 13—15.
6. ULTMANN E., CUNNINGHAM K. J. a. GELLHORN A. A., *Obstacles in the control of Hodgkin's disease. The clinical picture*, Conferința *Obstacles to the control of Hodgkin's disease*, New York, 1965, September 13—15.
7. * * * *Limfogranulomatoza malignă* (sub redacția N. Gh. Lupu), Edit. Academiei, București, 1964.
8. * * * *Proceedings of the international symposium on chemotherapy of cancer*, Lugano, 28 April — 1 May 1964, edited by P. A. Plattner, Amsterdam-London-New-York, Elsevier, 1964.
9. * * * *Current concepts in cancer.*
No. 1 JAMA, 1964, **190**, *10*, 910.
No. 2 JAMA, 1965, **191**, *1*, 25.
No. 3 JAMA, 1965, **191**, *4*, 314.
10. * * * Symposium international organisé à Paris le 15 février 1965, sous la diréction de M. Maurice Tubiana (La radiothérapie de la maladie Hodgkin). Supplément au Journal de Radiologie, 1966, **47**, *1—2* și Nouvelle revue française d'Hématologie, 1966, **6**, *1*.
11. * * * NATULAN (Ibenzmethyzin), Report of the proceedings of a Symposium held at Downing College, Cambridge on 22 June, 1965, edited by A. M. Jellifee and J. Marks, Bristol, Wright and Sons, 1965.
12. * * * *Symposium on clinical aspects of Hodgkin's disease New York*, 1965, November 22, Cancer, 1966, **19**, *3*, 297.

Primit la 31 mai 1966

Scanned with OKEN Scanner

VALOAREA DISPENSARIZĂRII ÎN URMĂRIREA PROCESULUI DE VINDECARE SAU DE CRONICIZARE A HEPATITEI EPIDEMICE

DE

V. LĂZĂRESCU şi C. MIRON

616.36—002.12—08

Autorii prezintă rolul dispensarizării în problema atît de importantă a diagnosticului precoce de vindecare sau de evolutivitate a urmărilor hepatitei epidemice, ca şi aportul metodei în cunoaşterea şi înlăturarea diferiţilor factori care intervn activ în mecanismul de cronicizare.

Sectorul profilactic al Institutului de medicină internă are ca obiectiv de cercetare studiul factorilor etiopatogenici ai hepatitei cronice, urmărirea fazelor de evoluţie frustă sau latentă a hepatitei epidemice şi probleme de profilaxie a procesului de cronicizare.

Metoda de cercetare a sectorului profilactic este dispensarizarea activă şi prelungită pe bază de fişă medicală adecvată problemei.

Observaţia prin dispensarizare a materialului de circa 2 000 de cazuri de foşti bolnavi de hepatită virotică, fişat şi urmărit timp de 8—10 ani pentru unele cazuri, permite să se răspundă la unele întrebări ridicate de procesul de cronicizare în condiţii de evoluţie clinică manifestă sau latentă.

Unii autori cred într-o evoluţie în general benignă a hepatitei cronice, iar trecerea în ciroză o socotesc ca excepţională (I. Bruckner (1), M. Conrad (3)); alţi autori consideră evoluţia spre forma severă ca frecventă (N. Markoff şi H. Kalk (citat după 9)). Din materialul nostru rezultă că un număr important de cazuri (57,2%) prezintă încă, după 6 luni de la hepatita epidemică, semne de tulburări funcţionale hepatice a căror semnificaţie nu poate fi întotdeauna precizată, dar numai 15,2% din aceste cazuri au ajuns după doi ani la stadiul de hepatită cronică confirmată. Procentul acesta se înscrie printre cele mai des întîlnite în Europa centrală şi răsăriteană (5—20%) (9).

Numărul mare şi mereu crescînd al pacienţilor tineri suferind de hepatită cronică şi de ciroză posthepatitică constituie criteriul actual de gravitate a hepatitei epidemice.

Pe materialul la dispoziţia noastră, un procent de 9,8 dintre pacienţii care aveau semne clinice şi biologice de evolutivitate nu au prezentat tulburări subiective, care constituie, de obicei, pentru bolnavi criteriul de evolutivitate a unei afecţiuni şi motivul de prezentare la consultaţii. Diagnosticul de boală latentă, sursă importantă de cronicizare, nu a fost

Scanned with OKEN Scanner

posibil decît printr-o dispensarizare generală a foștilor bolnavi de hepatită epidemică (5). La bărbați, procentul cazurilor cu evoluție latentă este dublu față de al femeilor, probabil printr-o toleranță mai mare a bărbaților în ceea ce privește tulburările subiective; de aici rezultă necesitatea unei anchete anamnestice dirijate și amănunțite (5).

Manifestările subiective pe care le-au prezentat foștii bolnavi de hepatită epidemică ca fenomen de evoluție reziduală sînt de ordin dispeptic, dureros, astenic și nevrotic, ca manifestări unice sau asociate. Dintre acestea, numai sindromul astenic are valoare de diagnostic (2), apărînd într-un procent mai ridicat (57,4%) la bolnavi cu tulburări hepatice încă prezente față de lotul-martor (34,8%). Numărul tulburărilor subiective mai crescut la femei — în special cele dureroase —, raportat la datele obiective clinice și biochimice de evolutivitate, arată că acestea trebuie luate în considerare numai ca un indiciu și nu ca un criteriu de evolutivitate (5).

Procentul de teste biologice pozitive (57,2%) după 6 luni de la apariția icterului (perioada de trecere spre cronicizare) față de cel găsit în primele luni de convalescență (63,8%) sugerează vindecarea dificilă a procesului inflamator hepatic la un mare număr de foști bolnavi de hepatită epidemică și, foarte probabil, că din acest lot de bolnavi cu teste funcționale persistente să se dezvolte viitoarele leziuni de hepatită cronică. Unii autori (6) consideră însă că starea din convalescență a hepatitei acute nu anticipează asupra modului în care va urma evoluția ulterioară.

Factorul determinant în evoluția spre cronicizare a hepatitei epidemice rezultă din virulența infecției virale (3), (6), (8), (11) în interacțiune cu reactivitatea organismului asupra căreia influențează factorii anteriori, concomitenți și posteriori hepatitei acute.

Hepatita acută, prin gravitatea și durata ei, s-a dovedit a fi factorul principal în procesul de cronicizare.

Formele severe de hepatită acută prezintă semne de evolutivitate în perioadele următoare convalescenței în proporție de 52,2% față de 24,3% la pacienții cu forme ușoare. De reținut pentru importanța procesului de cronicizare că formele „ușoare" se pot croniciza într-un procent tot atît de mare ca formele medii.

Dispensarizarea activă și prelungită joacă un rol însemnat în urmărirea procesului de vindecare, în special prin cunoașterea și înlăturarea cauzelor favorizante cronicizării, care intervin după hepatita acută. Un rol deosebit în determinarea reactivității organismului au dieta și repausul, mai ales în convalescență. Au prezentat semne de evolutivitate circa 75% dintre pacienții care nu au respectat indicațiile de dietă sau repaus față de circa 40% dintre cei care le-au respectat. Apare deosebit de important rolul dispensarizării în determinarea pacienților de a respecta dieta — 88,2% dintre bolnavii dispensarizați au respectat dieta, în timp ce dintre pacienții nedispensarizați numai 24,6%. Ocupația intervine de asemenea în procesul de cronicizare în raport direct cu efortul de muncă depus (au prezentat tulburări funcționale hepatice 65% dintre pacienții care prestau o muncă fizică față de 40% la pensionari și casnice).

Subliniem de asemenea importanța rolului dispensarizării precoce în depistarea cazurilor evolutive din care ulterior rezultă formele de hepatită cronică (5). Dintre pacienții dispensarizați care prezentau semne de

evolutivitate, 99,1% au fost diagnosticaţi în primii doi ani şi numai 28,2% dintre pacienţii nedispensarizaţi ai lotului-martor, cu toate consecinţele profilactice care decurg din această situaţie.

Caracterul de evolutivitate este arătat de starea clinică, subiectivă şi obiectivă, a bolnavului corelată cu testele de laborator, dintre care timolul, gamaglobulinele şi alterarea profilului enzimatic au pondere diagnostică deosebită.

În cursul convalescenţei şi în primii doi ani după hepatita acută apar adesea perioade cu rezultate alternativ pozitive şi negative ale testelor de laborator. Labilitatea acestor rezultate de la un examen la altul trebuie interpretată ca potenţial evolutiv al hepatitei, care necesită continuarea de repaus, regim, tratament şi supraveghere. De aceea, examene sporadice, cu teste biologice normale, nu prezintă certitudinea de neevolutivitate. Numai o dispensarizare activă şi prelungită, cu examene repetate poate surprinde aceste forme de evolutivitate oscilantă şi interveni activ prin tratament în frînarea evoluţiei spre cronicizare.

Institutul de medicină internă,
Bucureşti

BIBLIOGRAFIE

1. Bruckner I., Purice S., Vereanu I., Şerban M., Ion C., Fica V. şi Dinu E., Lucr. simpoz. *Hepatita cronică consecutivă hepatitei epidemice*, Bucureşti, Edit. medicală, 1962 p. 30.
2. Bruckner I., Şerban M., Purice S. şi Olteanu M., în *Omagiul lui M. Ciucă*, Bucureşti, Edit. Academiei, 1965, p. 133.
3. Conrad E. M., J. chron. Dis., 1966, **19**, *2*, 199.
4. Lăzărescu V., Miron C., Vasiliu I., Ciobanu F. şi Runcan V., St. cerc. med. int., 1965, **6**, *5*, 453.
5. Lăzărescu V., Miron C., Zamfirescu-Gheorghiu M. şi Runcan V., St. cerc. med. int., 1966, **7**, *2*, 123.
6. Lupu N. Gh., în Lucr. simpoz. *Hepatita cronică consecutivă hepatitei epidemice*, Bucureşti, Editura medicală, 1962, p. 3.
7. Lupu N. Gh., Runcan V., Popescu Gr. I., Mărcuş N. şi Popescu T., în Lucr. simpoz. *Hepatita cronică consecutivă hepatitei epidemice*, Bucureşti, Edit. medicală, 1962, p. 22.
8. Nicolau St., Arch. Mal. Appar. digest., 1961, **50**, *1—2*, 39.
9. Runcan V., Zamfirescu-Gheorghiu M., Popescu T., Pappo A., Velican D. şi Miron C., St. cerc. med. int., 1963, *4*, *3*, 307.
10. Runcan V., Miron C., Vasiliu I., Chiţescu E. şi Suţeanu St., Med. int., 1963, **15**, *4*, 473.
11. Voiculescu M., Căruntu V., Perederi L., Zamfirescu I., Rădulescu M., Păun R., Vlad R., Dumitrescu A., Butoianu C. şi Condrator L., Med. int., 1964, **XVI**, *7*, 783.

Primit la 30 aprilie 1966

Scanned with OKEN Scanner

CERCETĂRI PRIVIND TULBURĂRILE SECRETORII GASTRICE ŞI PANCREATICE ÎN UNELE HEPATOPATII CRONICE

DE

N. MĂRCUŞ

612.323+612.343 :616.36—002.2—008.6

La 228 de bolnavi cu hepatopatii cronice post hepatită epidemică s-a studiat starea activităţii gastrice (secreţie, motilitate, eliminare de uropepsinogen), iar la 310 bolnavi starea funcţională a pancreasului exocrin (clinic, examen de fecale, doză de fermenţi în sînge, urină şi suc pancreatic), înainte şi după stimularea cu secretină. Pe măsură ce afecţiunea hepatică se agravează, se accentuează tulburările secretorii gastrice şi pancreatice, care sînt factori de agravare şi întreţinere a leziunilor hepatice.

Plecînd de la observaţia clinică a frecvenţei tulburărilor digestive în hepatopatiile cronice, am efectuat cercetări asupra activităţii gastrice (secreţie, motilitate, uropepsinogen), ca şi asupra stării funcţionale a pancreasului exocrin.

Am studiat *starea activităţii gastrice* la 228 de bolnavi suferind de hepatopatii cronice, dintre care 83 cu ciroze hepatice şi 145 cu hepatite cronice postvirale. La 15 cirotici am cercetat şi motilitatea gastrică. La 79 de bolnavi (15 ciroze şi 64 de hepatite cronice) am efectuat 103 determinări ale eliminării uropepsinogenului timp de 24 de ore, uneori înainte şi după corticoterapie.

În cirozele hepatice există o marcată scădere a valorilor acidităţii gastrice, la mai mult de 50% dintre bolnavi găsind o absenţă a acidului clorhidric liber, scădere ce merge de cele mai multe ori paralel cu gravitatea afecţiunii. Studiul motilităţii gastrice completează datele, arătînd că 11 din 15 bolnavi prezentau un tip inert sau inhibabil de motilitate.

Cercetînd secreţia gastrică la 81 de bolnavi de hepatită cronică, am găsit că media valorilor, exprimată în ml NaOH N/10, cît şi în miliechivalenţi, este mai puţin scăzută faţă de valorile normale (sînt în paranteză) în stază 6,14 $\pm$ 1,2 (10) pentru acidul clorhidric liber şi 18,38 $\pm$ 1,7 (20) pentru aciditatea totală, iar în miliechivalenţi 0,18 $\pm$ 0,07 (0,40), respectiv 0,49 $\pm$ 0,13 (0,80). În reziduu şi efortul secretor de o oră, diferenţierile faţă de valorile normale sînt mai evidente. În reziduu, media este de 12,39 $\pm$ 1,8 (40) pentru aciditatea liberă şi de 26,2 $\pm$ 2,4 (60) pentru cea totală, iar în miliechivalenţi de 0,83 $\pm$ 0,2 (2,8) şi, respectiv, 1,61 $\pm$ 0,3 (4,2). În ceea ce priveşte efortul secretor de o oră, găsim pentru aciditatea liberă 18,32 $\pm$ 2,2 (40) şi pentru cea totală 36,37 $\pm$ 2,6 (60), iar în miliechivalenţi valori de 1,40 $\pm$ 0,3 (3,2) şi 2,73 $\pm$ 0,4 (4,8).

ST. CERC. MED. INT., 1966, T. 7, NR. 5, P. 493—495

Scanned with OKEN Scanner

Studiul corelativ între dozarea uropepsinogenului și secreția gastrică pe 79 de bolnavi cu hepatopatii cronice în diferite faze evolutive arată că, pe măsură ce afecțiunea hepatică se agravează, activitatea clorhidropeptică a stomacului diminuează, scăderea valorilor uropepsinogenului precedînd scăderea secreției clorhidrice —730 u/24 de ore față de normal 1 508 u. Numai în ciroze există o concordanță între eliminarea uropepsinogenului și scăderea valorilor aciditații gastrice, obținîndu-se și valorile cele mai scăzute — 551 u/24 de ore.

Corticosteroizii, aplicați în scop terapeutic, stimulează atît excreția uropepsinei, cît și secreția clorhidrică pînă la valori apropiate de cele din ulcerele gastroduodenale, ce se mențin mult timp după încetarea corticoterapiei.

În concluzie, am constatat că, pe măsură ce afecțiunea hepatică se agravează, scad secreția și motilitatea gastrică, ca și eliminarea uropepsinogenului. Valorile cele mai scăzute în același timp și cele mai concordante, ale acestor elemente, le-am întîlnit în faza cirogenă a afecțiunii. Faptul că tulburările secretorii ce ar reprezenta o continuare a modificărilor secretorii care apar chiar în cursul bolii acute se amendează în cursul corticoterapiei dovedește natura lor funcțională.

În vederea completării tabloului tulburărilor digestive din cursul hepatopatiilor cronice am cercetat *participarea pancreasului exocrin* la apariția acestor tulburări. Am studiat un număr de 310 bolnavi împărțiți în două loturi : un lot de 228 de bolnavi la care am corelat simptomatologia clinică de interesare cronică a pancreasului exocrin cu examenul fecalelor pentru digestie și cu dozarea amilazei în urină și în ser ; un lot de 77 de bolnavi la care am corelat simptomatologia clinică cu dozările fermenților (amilază, lipază, tripsină), ca și ale bicarbonaților, în sucul pancreatic și după stimulare cu secretină sau la unii dublă stimulare cu secretină și pancreozimină.

Analizînd rezultatele obținute la primul lot cercetat, reiese că determinările amilazei în urină și sînge sînt cu totul insuficiente pentru a decela o afectare pancreatică. Din compararea curbelor de excreție a enzimelor în lotul al doilea rezultă că, indiferent de stadiul de evoluție al hepatitei cronice, ele sînt în general asemănătoare, fiind apropiate de valorile normale determinate de noi, ca și de cele normale obținute de diverși autori. Amilaza face o excepție, valorile obținute după secretină fiind mult sub cele ale grupului de control, dar mai mari față de limitele normale ale metodei.

Cercetarea volumului fluxului timp de 80 min, ca și a concentrației bicarbonaților, spre deosebire de datele lui Herfort, Dreiling, Janowitz, nu ne-a oferit date utile, ambele fiind în limite normale, deci nu par a fi primii indicatori ai deficitului pancreatic exocrin. Combinarea însă a datelor clinice ale examenului scaunului după prînz de probă cu dozarea fermenților în ser, urină și sucul duodenal după stimularea secreției pancreatice crește mult incidența rezultatelor normale, asigurînd o mai bună obiectivare a pancreatitei cronice, afecțiune frecventă în cursul hepatopatiilor cronice și care necesită terapeutica adecvată.

Tulburările secretorii gastro-pancreatice sînt cele care cauzează și întrețin procese inflamatoare intestinale, enterocolite cu sindroame

fermentative, al căror rol important în geneza şi accentuarea leziunilor hepatice este cunoscut. De aceea, decelarea acestor tulburări, şi mai ales tratarea lor, este un imperativ în cadrul măsurilor terapeutice complexe ce trebuie luate în cursul hepatopatiilor cronice.

Institutul de medicină internă,
Bucureşti

BIBLIOGRAFIE

1. Dreiling A. D., Gastroenterology, 1962, **42**, *6*, 686.
2. Gross J. B., Ann. intern. Med., 1958, *49*, 796.
3. Herfort K., Fric P., Med. int., 1960, *2*, 177.
4. Mărcuş N., Păun R., Ursea N., Popescu T. şi Şuţeanu St., St. cerc. med. int., 1961, **2**, *3*, 395.
5. Mărcuş N., Păun R., Zamfirescu-Gheorghiu M. şi Ursea N., St. cerc. med. int., 1962, **3**, *3*, 365.
6. Mărcuş N., Păun R., Gheorghiu T. şi Ciobanu F., St. cerc. med. int., 1963, **4**, *3*, 317.
7. Nicolaescu T., Viaţa med., 1963, *2*, 73.
8. Păun R., Mărcuş N. şi Georgescu M., St. cerc. med. int., 1961, **2**, 55.
9. Sun D. C. H., a. Shay H., Gastroenterology, 1960, **38**, *4*, 570.

Primit la 5 mai 1966

Scanned with OKEN Scanner

SEMNIFICAȚIA LIMFOCITELOR FLUORESCENTE SANGUINE DIN UNELE BOLI CRONICE

(Studiu la microscopul cu lumină fluorescentă)

DE

D. MICU, ȘTEFANIA MAXIMILIAN, EUGENIA MIHĂILESCU, C. MIRON, ORTANSA ISTROESCU și V. RUNCAN

616.155.32—073 :582 :616—036.12

Folosind microscopia fluorescentă, autorii au decelat un număr variabil de limfocite cu citoplasmă intens fluorescentă în sîngele circulant și în organele hematopoetice ale unor bolnavi cu hepatită cronică post hepatită virotică, poliartrită cronică evolutivă sau alte boli cronice. Numărul cazurilor studiate a fost de 161. În formele severe ale unor asemenea boli, procentul limfocitelor fluorescente era crescut. Autorii consideră că aceste elemente celulare, de obicei prin acidul lor ribonucleic crescut, ar indica existența unui sindrom imunologic în cadrul bolii respective.

În lucrări anterioare (3), (5), (6), (7), (8), unii dintre noi au expus o serie de rezultate obținute prin folosirea microscopiei fluorescente în cîteva domenii ale patologiei. O asemenea modalitate de studiu a permis decelarea unui număr variabil de limfocite cu citoplasmă fluorescentă în sîngele sau organele hematopoetice ale unor cazuri cu boli maligne sau benigne.

Ne-a dirijat către o asemenea preocupare și ne-a îndemnat să continuăm cercetările faptul că în procesul evolutiv al unor boli cronice se interferează relativ frecvent perturbări de tipul „autoimun", în care limfocitul pare tot mai mult implicat. În ce privește fluorescența, este cunoscut că aceasta se datorește de obicei surplusului de acid ribonucleic (ARN) (1), (2), căruia îi revine un rol important în procesele de imunitate.

În lucrarea de față încercăm a scoate în evidență semnificația acestor limfocite fluorescente din sîngele circulant al unor boli cronice, prin corelarea prezenței lor cu contextul general al faptelor clinicobiologice în cadrul cărora le-am întîlnit.

Cercetările au fost întreprinse pe 312 preparate provenite de la un total de 161 de cazuri cu diferite boli cronice, dintre care 97 prezentau hepatită cronică post hepatită virotică, 32 poliartrită cronică evolutivă, 16 lupus eritematos diseminat, 11 reumatism Bouillaud-Sokolski și 5 periarterită nodoasă. Preparatele utilizate pentru cercetare au fost prelevate întotdeauna din sîngele circulant în prealabil îmbogățit în populația leucocitară, iar la 36 de bolnavi din măduva hematogenă, splină

ori ficat. Din totalul cazurilor, 64 au fost investigate de 2—3 ori în cursul evoluţiei bolii. Ca martori au fost studiaţi sanguin 20 de subiecţi normali. Materialul biologic recoltat a fost examinat la microscopul cu lumină fluorescentă, după prealabila colorare timp de 3′ cu acridin-oranj (AO) diluat 1/10 000, tamponul-fosfat fiind la pH 6. S-au utilizat pentru examen ocularul 7, obiectivul 60 şi lămpi u.v. H.B.O. de 50, 74 sau 200 w. A fost acordată o atenţie deosebită felului în care se comportă ARN citoplasmic din limfocite. Concomitent cu studiul la lumina fluorescentă, pe alte preparate se stabilea şi aspectul citomorfologic al elementelor figurate prin folosirea coloraţiei May-Grünwald-Giemsa, ca şi comportamentul citochimic, pentru aprecierea cantitativă a ARN din citoplasma limfocitelor, după o metodă inspirată de cea a lui Haenel.

De la începutul cercetărilor noastre am constatat că între limfocitele circulante există unele care au o citoplasmă intens fluorescentă, de culoare roşu-de-flacără. Corelarea acestor elemente celulare cu starea clinicobiologică ne-a arătat că în anumite cazuri ele sînt prezente, chiar în proporţii mari, iar în altele nu. Astfel, în formele severe de hepatită cronică post hepatită virotică, dintre care unele însoţite de ascită, proporţia acestor celule oscilează între 50 şi 80% din totalitatea limfocitelor circulante. În formele lent evolutive, proporţia se situează între 25 şi 50% (fig. 1), iar în cele lipsite de evolutivitate, limfocitele fluorescente sînt cu totul rare, şi anume între 0 şi 10%, cifre ce reprezintă şi limitele normale (fig. 2). O situaţie similară există şi la celelalte boli studiate, dar mai ales la poliartrita cronică evolutivă, lupus eritematos diseminat şi periarterita nodoasă. Astfel, formele cu simptomatologie severă au fost întovărăşite de aceeaşi proporţie de 50—80% limfocite fluorescente din totalul populaţiei limfocitare. Este de reţinut că în formele uşoare limfocitele fluorescente nu depăşeau proporţia de 20—25%. Credem că în materialul fluorescent evidenţiat de noi se află cu multă probabilitate un număr variabil de lizozomi, pe care de curînd Weissmann (9) îi pune în legătură cu autoanticorpii din „boli autoimune" ca poliartrita cronică evolutivă, lupus eritematos diseminat şi reumatismul Bouillaud-Sokolski. Trebuie remarcat în mod deosebit şi faptul că intensitatea fluorescenţei nu era totdeauna direct proporţională cu cantităţile sporite de ARN citoplasmic, aşa cum se constată de obicei. Examenele citochimice semicantitative au arătat că chiar limfocitele cu citoplasmă relativ săracă în ARN pot să manifeste o fluorescenţă intensă, ceea ce ar sugera prezenţa unui astfel de acid nucleic modificat structural sau funcţional.

Dintre perturbările biologice semnalate concomitent cu prezenţa limfocitelor fluorescente, par a se situa pe primul plan cele decelate prin electroforeză. Astfel este de remarcat că, la bolnavii cu hepatită cronică post hepatită virotică, electroforeza arată variaţii ale gamaglobulinelor între 25 şi 40%. Cazurile de poliartrită cronică evolutivă au înregistrat ca oscilaţii maxime ale diferitelor fracţiuni globulinice următoarele cifre: 11,5% pentru fracţiune α_1, 18,6% pentru α_2, 15,0% pentru β şi 36,6% pentru γ. Variaţii apropiate au prezentat şi ceilalţi bolnavi studiaţi.

Rezultatele cercetărilor întreprinse de noi, prin prezenţa sau intensitatea lor, vin să influenţeze interpretarea patogenică a unor dereglări survenite în cursul anumitor boli cronice. Astfel, în lumina datelor recente

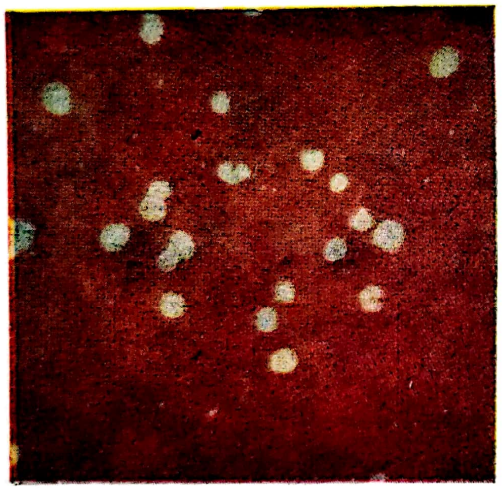


Fig. 1. — Hepatită cronică post hepatită virotică formă lent evolutivă. Sînge periferic. Se observă cîteva limfocite fluorescente.

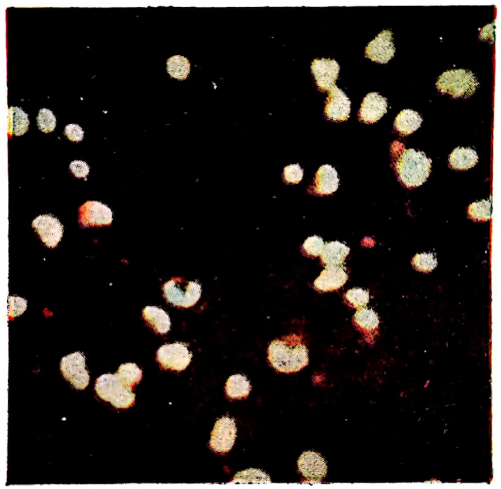


Fig. 2. — Sînge periferic normal. Nu se văd limfocite fluorscente.

Fig. 3. — Poliartrită cronică evolutivă — măduvă hematogenă. În afară de megacariocitul central, se observă numeroase limfocite fluorescente.

Scanned with OKEN Scanner

din literatură, ca şi a celor semnalate de noi, procesul hepatic cronic nu mai poate fi acceptat ca o manifestare limitată la parenchimul hepatic ori cel reumatoid cantonat la sinoviala articulară. Implicarea sistemului reticulohistiocitar, reprezentat în cazurile noastre, în bună parte, prin populaţia limfocitară, devine tot mai evidentă, îndeosebi prin activitatea anticorpoformatoare.

În ce priveşte interrelaţia limfocitelor fluorescente cu alte organe, semnalăm în mod deosebit observaţiile efectuate la hepatita cronică post hepatită virotică. La cazurile ce prezentau această boală am regăsit uneori limfocitele fluorescente în măduva osoasă şi adeseori în preparatele provenite din parenchimul hepatic recoltat prin biopuncţie. Aceasta se întîmplă mai ales la formele severe de boală. Faptul de observaţie ne îndreptăţeşte să considerăm că aici asemenea limfocite fluorescente îndeplinesc funcţii imunologice. Pledează pentru o asemenea opinie posibilitatea, acceptată de mulţi autori, că în procesele hepatice cronice intervine, după un timp variabil de evoluţie, şi un mecanism „autoimun", care agravează cursul bolii. Limfocitele fluorescente ar fi deci semne ale unui proces evolutiv. Semnificaţia faptelor decelate cu multă probabilitate este aceeaşi şi pentru celelalte boli cronice cercetate. (fig. 3). Faptul că nu întotdeauna toate limfocitele fluorescente aveau şi cantităţi sporite de ARN vine în sprijinul unei ipoteze pe care am formulat-o într-o lucrare anterioară (5) : s-ar putea ca fluorescenţa intensă să fie determinată nu numai de o cantitate crescută de ARN, ci şi de cantităţi mici formate dintr-un asemenea acid nucleic, modificat însă structural sau funcţional. În astfel de condiţii, chiar în proporţii reduse, comportamentul complexului AO-ARN în ce priveşte intensitatea fluorescenţei ar fi acelaşi.

Despre participarea mai exactă a limfocitelor fluorescente la mecanismele imunologice instalate în evoluţia unor boli cronice ca cele de care ne-am ocupat, credem că examenele imunfluorescente, care se înscriu printre preocupările noastre imediate, ne vor aduce importante precizări. Unele date relativ recente, cum sînt cele ale lui Mellors (4), care cu ajutorul imunfluorescenţei a demonstrat existenţa factorului reumatoid în celulele ganglionilor limfatici implicaţi în procesul reumatismal, ne îndreptăţesc să aprofundăm în acest sens cercetările noastre.

Institutul de medicină internă,
Bucureşti

BIBLIOGRAFIE

1. Bertalanffy L., Masin F. et Masin M., Science, 1956, *124*, 1 024.
2. Bertalanffy L., Klin. Wsche., 1958, *37*, 469.
3. Ciobanu V., Velican C., Stroescu O. şi Şuţeanu Şt., Med. int., 1964, **16**, *7*, 793.
4. Mellors R. C., Arthr. Rheum., 1963, **6**, *4*, 467.
5. Micu D., Jipa G., Miron C. şi Runcan V., St. cerc. med. int., 1963, *6*, 759.
6. Micu D., Ciobanu V., Mihăilescu E., Stroescu O. şi Şuţeanu Şt., Med. int., 1965, **XVVII**, *12*.
7. Micou D., Mihăilesco E., Ciobanu V. et Stroesco O., Rev. roum. med. int., 1965, *4*.
8. Micu D., St. cerc. med. int., 1966, *1*, 25.
9. Weissmann G., Lancet, 1964, **11**, 7 374.

Primit la 6 mai 1966

Scanned with OKEN Scanner

REZULTATE ŞI PERSPECTIVE ÎN CERCETAREA PROTEINELOR DIN BILA UMANĂ

DE

A. PAPPO şi G. STOICA

616.398 : 612.35

Prin microelectroforeză în gel de agar, la voltaj ridicat, imunelectroforeză şi dublă difuziune în gel de agar, cu 15 imunseruri poli- şi monovalente, au fost identificate în bila hepatică umană o serie de proteine, dintre care unele încă nesemnalate în literatură, şi anume: prealbumină, albumină, α_1-lipoproteină, α_2-lipoproteină, α_2-macroglobulină, transferină, fibrinogen, complement, γA-globulină, γM-globulină, γG-globulină, precum şi trei constituenţi inexistenţi în serul uman. Au rămas neidentificate două fracţiuni α_1, dintre care una avînd aspectul antitripsinei serice.

Bila este una dintre cele mai puţin cunoscute „umori" ale organismului, atît în ce priveşte modul de formare, cît şi în ce priveşte compoziţia chimică. Acest din urmă fapt nu se datoreşte, desigur, subestimării importanţei sale pentru fiziologie şi diagnostic, ci mai ales prezenţei pigmenţilor şi acizilor biliari, care îngreuiază aplicarea metodelor fizico-chimice clasice (10).

Astfel, cu privire la proteinele bilei, abia în ultimii ani electroforeza (17) şi îndeosebi imunelectroforeza (12), (14) (6) au permis definirea unor constituenţi de tip seric, şi anume: albumină, seromucoid, α_2-macroglobulină, transferină, β-lipoproteină, γG-globulină.

Considerînd că tehnica cercetărilor citate are unele lacune şi că folosirea de seruri imune, nu numai polivalente, ci şi monospecifice, va duce la identificări de proteine, am întreprins, la rîndul nostru, cercetarea electro- şi imunochimică a bilei. Recoltarea acesteia s-a făcut repetat, în cursul drenajului coledocian extern provizoriu, la 22 de bolnavi din două clinici chirurgicale (prof. dr. T. Firică şi conf. dr. I. Juvara). Eşantioanele aseptice şi acelulare au fost centrifugate cu 14 000 de ture/min, la 2°C, filtrate prin „Celite 535" timp de 30 min, iar apoi concentrate pe Sephadex G-25. Ca metode analitice s-au întrebuinţat: electroforeza în gel de agar la 20 V/cm, imunelectroforeza şi dubla difuziune în gel de agar (Ouchterlony) cu ajutorul unor seruri imune, dintre care două de cal şi 13 de iepure. Trei seruri au fost poli-, iar 12 monovalente (16).

La electroforeză s-au produs benzi de tip albuminic, uneori benzi α_1, γ şi, în plus faţă de lucrările anterioare, β. De asemenea am obţinut separarea rapidă şi totală dintre fracţia intens colorată şi albumină.

Pe traseele imunelectroforetice am remarcat, pe lîngă albumină, transferină şi γ G-globulină semnalate de alţi autori, numeroase arcuri de precipitare în zonele α, mai ales α_1, unde unul din ele avea aspectul

antitripsinei serice, iar altul se afla în concavitatea precedentului. Pe unele lame a apărut arcul γ A-globulinei.

După conservarea la rece a bilei sau după adaus de bilă la serul sanguin, nu s-au produs modificări imunelectroforetice.

Cu metoda Ouchterlony am confirmat sau decelat existenţa în bilă a următoarelor proteine : prealbumină, albumină, α_2-macroglobulină, transferină, complement, fibrinogen, γ G-globulină, γ A-globulină, α_1-lipoproteină, α_2-lipoproteină, γ M-globulină, dînd toate reacţii de identitate cu proteinele serice corespunzătoare. După absorbţia anticorpilor antiproteine serice umane, s-au mai obţinut trei linii de precipitare cu seruri antificat şi antisînge hemolizat din grupa 0 (8), (16). Constituenţi antigenici biliari diferiţi de cei serici au fost semnalaţi concomitent în literatură (3).

Prezenţa în bilă şi a unor proteine nesintetizate în ficat, în ajunul scoaterii tubului Kehr, atunci cînd orice semn de inflamaţie locală a dispărut, constituie un argument în sprijinul ipotezei (9) că spaţiile Disse comunică normal cu capiliculii biliari.

În lipsa unui studiu bazat pe ultracentrifugare, stabilitatea conţinutului proteinic al bilei conservate şi reacţiile de identitate constatate de noi tind să demonstreze că proteinele plasmatice n-au suferit degradări în tractul biliar.

Deşi reticulul endoplasmic rugos al epitelilului căii biliare principale creşte în colestază (2), cunoştinţele actuale de fiziologie nu ne autorizează să afirmăm că unele proteine din bilă reprezintă exocrinia acestui epiteliu.

Existenţa în bilă a unei antitripsine, sugerată de imunelectroforegramele noastre, ar putea explica toleranţa faţă de refluxul pancreatico-biliar semnalată de unii autori (7).

Identificarea menţionată mai sus a fibrinogenului o putem lega de tendinţa la hemoragii a bolnavilor cu drenaj biliar extern prelungit. În aceeaşi ordine de idei amintim ipoteza după care, în unele ciroze biliare, fibrilele conjunctive se formează din materialul proteinic al bilei sub acţiunea detergentă a acizilor biliari (1).

Se susţine astăzi că ar exista chiar colangiopatii cu pierdere de proteine (13).

Folosirea proteinelor biliare va uşura poate cercetarea eventualilor anticorpi antificat, date fiind greutăţile pe care le creează în această privinţă structura antigenică extrem de complexă a extractelor hepatice totale (8). Subliniem identificarea de imunoglobuline în cercetările noastre, inclusiv γ A-globulină, considerată drept substrat al unor anticorpi şi al unor reagine alergice îndeosebi la nivelul secreţiilor digestive (4).

Însemnătatea proteinelor bilei a mai fost invocată în patogenia trombozei biliare apigmentare (18), a colelitiazei pigmentare (11) şi colesterinice (5), iar variaţii semnificative ale lor au fost notate în hepatită (15).

Credem totodată că studiul izoenzimelor serice de origine hepatobiliară şi al testelor Jirgl sau Winzler, folosite în diagnosticul coledocopatiilor obstructive, va beneficia de perfecţionarea proteinogramei biliare.

Întrucît bila reprezintă atît funcţia emonctorială, cît şi pe cea digestivă a ficatului, este de aşteptat ca cercetarea proteinelor sale să furnizeze date la fel de importante ca în cazul urinei sau al sucului gastric.

Institutul de medicină internă,
Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Cameron R. a. Hou P., *Biliary Cirrhosis*, Springfield, C. Thomas, 1962.
2. Carruthers J. a. Steiner J., Canad. med. Ass. J., 1961, *85*, *1223*.
3. Chișiu N. St., St. cerc. biochim., 1965, *8*, 427.
4. Crabbé P., Acta gastro-ent. belg., 1965, *28*, 843.
5. Gilles R. Jr., Smith J., Crowley G. a. Michael M., J. Lab. clin. Med., 1960, *55*, 37.
6. Hardwicke J., Rankin J., Baker K. a. Preisig R., Clin. Sci., 1964, *26*, 509.
7. Longo O., Arch. Mal. Appar. digest., 1954, *43*, 1 121.
8. Pappo A., Rev. Roum. Méd., Int., 1965, *2*, 271.
9. Pavel I. et Teitel A., Sem. Hôp. Paris, 1948, *83*, 679.
10. Polonowski M. et Bourillon R., Bull. Soc. Chim. biol., 1952, *34*, 703.
11. Rains A. a. Crawford N., Nature, 1953, *171*, 829.
12. Rawson A., Clin. Chem., 1962, *8*, 310.
13. Rosenthal W., Kubo K., Dolinski M., Marino J., Mersheimer N. a. Jerzy Glass G., Amer. J. digest. Dis., 1965, *10*, 271.
14. Russel I ., Fleck A. a. Burnett W., Clin. chim. Acta, 1964, *10*, 210.
15. Sotgiu G., Labó G., Vanini P., Rev. int. Hépat., 1962, *12*, 575.
16. Stoica G. şi Pappo A., St. cerc. med. int., 1966, *7*, 29.
17. Verschure J., Clin. chim. Acta, 1956, *1*, 38.
18. Weinbren K., J. Path. Bact., 1952, *64*, 395.

Primit la 29 aprilie 1966

Scanned with OKEN Scanner

ALERGIA LA POLEN ÎN UNELE REGIUNI DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

DE

I. GR. POPESCU, R. PĂUN, T. GHEORGHIU, CORNELIA OLARU, C. G. IOTA şi C. MOLNER

616—022.854—056.3(498.31)

Autorii au cercetat incidenţa alergiei polinice în regiunea Bucureşti, oraşul Bucureşti şi raionul C. din regiunea Ploieşti şi au găsit că ea prezintă variaţii între 1 şi 25% din totalitatea alergozelor; în majoritatea cazurilor, sensibilizarea se datoreşte polenului de graminee, şi anume fracţiunii hidrosolubile. Utilizarea polenului în scop terapeutic este de luat în consideraţie rareori în producerea „astmului de fîn" sau a astmului bronşic, în comparaţie cu acţiunea lui ca alergen inhalant.

În Republica Socialistă România, ca şi în R. P. Ungară (4) sau R. S. F. Iugoslavia (10), polenul pare să ocupe un loc mediu în etiologia tulburărilor respiratorii alergice. Diferenţele dintre regiuni sînt însă atît de evidente, încît am fost tentaţi a le raporta la lucrarea de faţă.

Analiza cantitativă şi calitativă a polenului din Bucureşti a evidenţiat (1) existenţa a trei perioade: prima, în aprilie şi mai, în care predomină polenul de arbori (*populus nigra*, *corylus*, *ulmus*, *pinus*, *acer*, *salix* etc.); în a doua, din mai pînă în august, polenul de graminee (*dactylis glomerata*, *lolium perenne*, *poa pratensis*, *phleum pratensis* etc.) este de departe cel mai numeros; în cea de-a treia perioadă, în august şi septembrie, alături de polenul de graminee (*phleum*, *agrostis* etc.), se întîlneşte şi cel de compozee (*arthemisia als.*, *solidago canad.*). Durata celor trei perioade, care cu unele variaţii, sînt asemănătoare în cea mai mare parte a ţării, nu e o constantă, ci mai curînd o medie; de altfel, fenomenul este semănător în ceea ce priveşte temperatura, precipitaţiile, vînturile etc.

Cercetările noastre au cuprins alergozele din regiunea Bucureşti, oraşul Bucureşti şi raionul C. din regiunea Ploieşti; suprafaţa acestui teritoriu, care se întinde de la Dunăre pînă la Carpaţi (excepţie face o zonă de circa 60 km la nord de Bucureşti), este egală cu a Olandei, dar cu o populaţie de numai 3 000 000 de locuitori. În zona subcarpatică este de remarcat faptul că primăvara e scurtă, ceea ce face ca polenul de arbori şi de graminee să se intrice mai mult decît în regiunea Bucureşti. Agricultura este dezvoltată în regiunea Bucureşti, dar în ultimii 10—15 ani asistăm la o industrializare rapidă, urmată de un ritm crescut de urbanizare, ceea ce duce la o expunere mai puţin constantă la polenul de graminee.

Metoda de lucru a fost expusă cu ocazia altor lucrări, aşa că nu revenim asupra ei; atragem doar atenţia asupra faptului că în ceea ce priveşte graminee'e am renunţat de a le testa pe fiecare în parte, deoarece am observat că există doar mici variaţii, aşa că am utilizat un extras total (preparat de dr. M. Zamfirescu-Gheorghiu).

ST. CERC. MED. INT., 1966, T. 7, NR. 5, P. 505—507

Scanned with OKEN Scanner

Materialul clinic e reprezentat de 136 de bolnavi; dacă adăugăm acestora şi pe cei 75 din aceeaşi regiune studiaţi de Seropian şi colab. (9), numărul lor creşte deci la 211, adică ceva mai mare decît cel din statistica lui Hajos (4).

Frecvenţa tulburărilor alergice la polen în cele trei zone studiate a variat între 1 şi 25 % din totalul bolnavilor alergici (cu o medie de 8,5 %)(7), (8). În regiunea Bucureşti n-am avut în observaţie decît 23 de polinoze; numărul lor ar putea să fie mai mare, dar fie că tulburările erau prea uşoare sau pasagere, şi atunci bolnavii nu se prezentau la consultaţie, fie că în decursul timpului au suferit un fenomen de hiposensibilizare naturală la polen, prin expunerea prelungită (10). În oraşul Bucureşti, numărul polinozelor este mai mare, totuşi destul de redus (sub 1‰); în afara polenului de graminee, care şi aici este predominant, un rol important îl joacă polenul de arbori (*populus nigra*, *populus alba*, *tilia cordata* etc.) şi cel de arbuşti (*sambucus* etc.). Sensibilizarea la polenul de tei şi de plop nouă ne pare indiscutabilă; Spoujitch (10), citind constatările asemănătoare ale lui Pujevich la Belgrad, crede că faptul se datoreşte numărului mare de plopi şi de tei de pe bulevardele oraşelor.

În raionul C., numărul polinozelor este evident mai mare, ele ajungînd la circa 25% din totalul alergozelor (tabelul nr. 1); polinozele prin polen de arbori (polenul de tei se întîlneşte în toată luna iulie, alături de cel de graminee) şi cele mixte (arbori, graminee) sînt relativ numeroase

Polenul de compozee, deşi întîlnit în atmosfera oraşului Bucureşti ocupă un loc puţin important în etiologia astmului de fîn.

Tabelul nr. 1

Numărul cazurilor de polinoze după zona geografică şi după originea polenului

Zona geografică	Graminee	Arbori	Arbuşti	Origine mixtă	Total
Regiunea Bucureşti	23	0	0	0	23
Oraşul Bucureşti	35	7	3	7	52
Raionul C.	45	9	0	6	60

Aceeaşi problemă în ceea ce priveşte polenul de pin, care este foarte numeros, dar care pare a fi lipsit de putere alergizantă (un singur bolnav probabil din regiunea Suceava). Polenul de *pariétaire* (un soi de urzică), din grupul compozeelor, ridică doar dubii în ceea ce priveşte etiologia alergozelor în Republica Socialistă România.

Printre arbuşti, polenul de *sambucus* ridică probleme prin numărul mare de plantaţii din unele grădini publice; în ceea ce priveşte polenul de ambrozia, extrem de alergizant în S. U. A. şi foarte rar întîlnit în R. P. Ungară şi Franţa, n-avem în observaţie nici un bolnav.

Asociaţia dintre polinoze şi alergizarea la fungi pare să fie mai evidentă pentru noi în raionul C.; în această zonă, în colaborare cu dr. Capetti, am izolat în toată perioada polinică *cladosporium*, *alternaria*, *mucor racemosus*, *fusarium*, *penicillium*, *pullularia* etc., care pot avea un rol însemnat în circa 8% din cazurile de astm bronşic.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburările clinice au fost, la circa jumătate din bolnavi, de tip „astm de fîn", forme ușoare, medii sau severe, și de tip astm bronșic, asociat sau nu cu rinita periodică. Debutul și sfîrșitul astmului sînt, în general, bruște, iar durata, în cazurile cu o singură sensibilizare polinică și fără infecție, de 2–6 săptămîni. Incidența maximă a sensibilizării la polen se întîlnește între 21 și 40 de ani ; în raionul C., în o treime din cazuri era vorba despre copii.

La marea majoritate a bolnavilor, polenul era inhalat ; doar în 3 cazuri era vorba și despre ingestie de polen (terapeutic) sau sensibilizare prin produse cosmetice. Trei dintre bolnavi prezentau o sensibilizare profesională (polen de crizanteme).

Alături de sensibilizare prin fracțiunea hidrosolubilă a polenului, am întîlnit în raionul C. sensibilizări prin fracțiunea liposolubilă la unele dermatite, ce apăreau strict în luna iulie.

Institutul de medicină internă,
București

BIBLIOGRAFIE

1. Bulla A., Saragea M., Molan M. și Ifrim M., Med. int., 1963, **XV**, *9*, 1 043.
2. Charpin J., Wolfromm R., Aubert J., Charpin A., Guchot T. et Lauriol E., Rev. franç. Allerg., 1965, **5**, 65.
3. Duchaine J., *IV-ème Congrès internat. d'allergol.*, Madrid, 1964, p. 83.
4. Hajos K. M., Rev. franç. Allerg., 1963, **3**, *4*, 232.
5. Jamar M. J., *IV-ème Congrès internat. d'allergol.*, Madrid, 1964, p. 309.
6. Murray M. A., în Prigal J.S., *Fundamentals of modern allergy*, New York, Mc Graw-Hill Book Company, p. 189.
7. Popescu Gr. I. et. Molner C., Rev. roum. med. int., 1965, **6**, 1 123.
8. Popescu Gr. I., Teză de disertație, București, 1965.
9. Seropian E., Greceanu I. și Beloiu D., Med. int., 1963, **XV**, *9*, 1 057.
10. Spoujitch Vl., *III-ème Congrès internat. d'allergol.*, Flammarion, 1958, p. 881.

Primit la 5 mai 1966

Scanned with OKEN Scanner

ELECTROLIŢII ERITROCITARI ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ

DE

IULIU POPESCU, MIHAI CONSTANTINEANU şi RODICA VOINESCU

S-au studiat electroliţii eritrocitari, serici şi urinari la 41 de bolnavi cu insuficienţă cardiacă de diferite grade şi diverse etiologii (valvulopatii, cardiopatie coronariană, cord pulmonar cronic).

S-a pus în evidenţă o creştere a valorilor medii de Na^i şi K^i, aceasta din urmă net semnificativă statistic în comparaţie cu un lot-martor. Electroliţii serici şi urinari au fost nemodificaţi, chiar sub tratament diuretic.

616.12—008.64 : 616.11

În tratamentul insuficienţei cardiace, menţinerea echilibrului electrolitic, periclitat atît prin boala în sine, cît şi prin administrarea diureticelor, constituie o preocupare permanentă a clinicianului. Dată fiind însă repartizarea foarte dificilă a electroliţilor în sectorul intra- şi extracelular, dozarea lor în ser dă numai o idee îndepărtată despre bilanţul electrolitic total. Pentru aprecierea situaţiei intracelulare, întrucît biopsiile musculare şi miocardice sînt practic inaplicabile, s-a recurs în ultimii ani la studiul conţinutului electrolitic intraeritrocitar. Hematiile, deşi diferite de celulele obişnuite prin lipsa lor de nucleu şi aparat mitocondrial, reflectă, se pare destul de bine situaţia electrolică intracelulară. Pînă în prezent, autorii care s-au ocupat cu acest studiu au prezentat rezultate variabile, deseori contradictorii.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-au cercetat electroliţii eritrocitari, serici şi urinari la 41 de bolnavi cu insuficienţă cardiacă de diferite cauze (valvulopatii, cardiopatie coronariană, cord pulmonar cronic) şi variate grade de boală şi la 10 martori normali. S-au determinat concomitent şi conţinutul de apă eritrocitară, hematocritul, probele de disproteinemie şi electroforeza proteinelor.

Cercetările s-au efectuat la începutul şi sfîrşitul spitalizării şi, pe un lot de 8 bolnavi, zilnic timp de 10—14 zile consecutive. În acest timp, bolnavii erau trataţi cu tonicardiace şi diuretice, primeau o dietă hiposodată şi majoritatea — potasiu per os.

Sîngele recoltat pe heparină a fost centrifugat, iar masa eritrocitară rezultată a fost lizată în apă distilată, în diluţie de 1/20 pentru Na şi 1/200 pentru K, diluţiile pentru electroliţii serici şi urinari fiind cele clasic aplicate. Electroliţii s-au citit la fotometru cu flacără, iar rezultatele s-au calculat prin interpolare, raportîndu-le unor curbe de etalonare stabilite zilnic. Determinarea apei globulare s-a făcut prin uscare, pînă la greutatea constantă a unei cantităţi anumite de masă eritrocitară.

Scanned with OKEN Scanner

În tabelul nr. 1 se află grupate, pe forme clinice şi pe grade de boală, valorile medii ale electroliţilor intraeritrocitari, serici şi urinari şi erorile standard. Ele au fost comparate cu mediile lotului-martor prin testul „t".

DISCUŢIA REZULTATELOR

Am găsit valori medii de Na intraeritrocitar (Na^i) crescute la cele trei categorii de cardiaci în comparaţie cu lotul-martor, la valvulari mai puţin decît la celelalte două grupuri de bolnavi. Creşterile au fost însă mici şi nesemnificative statistic. La 5 cazuri foarte grave, care au sucombat ulterior, Na^i a fost găsit scăzut faţă de cazurile obişnuite, paralel cu creşterea apei eritrocitare pînă la 70,7% (n 65%) şi scăderea hematocritului sub 40%. În general însă nu au fost diferenţe nete între bolnavii cu şi cei fără edeme. Valorile medii de K intraeritrocitar (K^i) au fost găsite constant crescute la cele trei categorii de cardiaci, fără legătură cu severitatea tabloului clinic şi neinfluenţate de administrarea orală de potasiu. Creşterea este net semnificativă statistic ($p < 0{,}01$).

Natremia şi kaliemia au fost identice cu ale lotului martor. Natriuria a fost scăzută faţă de lotul normal, kaliuria nemodificată.

Totalul cationilor intraeritrocitari ($Na^i + K^i$) a fost mai crescut la cardiaci faţă de martori. Valorile extreme de Na^i şi K^i au fost mai disparate la bolnavi decît la martori, cu un grad de dispersie mai mare la cei cu insuficienţe cardiace grave.

Trebuie remarcat ca un fapt surprinzător că dozările repetate efectuate în timpul internărilor, şi deci consecutiv tratamentelor tonicardiace şi diuretice (nefrix, lasix, novurit), chiar după diureze de 3-4 litri, nu au influenţat nici electroliţii eritrocitari, serici sau urinari şi nici apa globulară. Aceasta în general crescută (67% ± 0,6) a fost în concordanţă cu variaţiile de hematocrit.

De asemenea, proteinograma electroforetică şi probele de disproteinemie s-au menţinut normale chiar la bolnavii cu aşa-zisă ciroză cardiacă.

Traseele electrocardiografice au prezentat modificări datorate hipertrofiei uni- sau biventriculare, ischemiei subendocardice şi efectului digitalic, astfel că nu au mai putut fi apreciate pe această cale eventualele tulburări eletrolitice.

Comparînd rezultatele noastre cu ale altor autori, găsim unele deosebiri : astfel, D'Amigo raportează Na^i crescut şi K^i normal, cu excepţia cazurilor grave, cînd şi K^i a crescut (4). Kaufman găseşte la cazurile grave fie o creştere a Na^i şi o scădere a K^i, fie o creştere a ambelor, fie alteori o scădere a Na^i (7). Cercetările de Na şi K difuzibil (Na^e, K^e) la cardiaci, efectuate cu izotopi, au stabilit creşteri de Na^e şi scăderi de K^e şi corijarea progresivă a deficitului potasic în perioadele de ameliorare (3), (8).

Pentru a explica creşterile de K^i găsite, am putea incrimina utilizarea îndelungată a digitalei, care în doze terapeutice obişnuite poate determina un asemenea efect datorită inhibiţiei pompei ionice prin inhibiţia ATP-azei (6). Alţi autori fac responsabil hiperaldosteronismul secundar din insuficienţa cardiacă, care s-ar opune pierderii de K^i (2), (4), (5).

Faptul că electroliţii serici au fost găsiţi mereu în limite normale, în ciuda tratamentelor diuretice efectuate, demonstrează că valoarea

Tabelul nr. 1

Valorile medii și erorile standard ale electroliților eritrocitari, serici și urinari la lotul de cardiaci decompensați și la martori (în mEq ‰)

Forme clinice	Nr. cazuri	Gradul de boală	Na^i	K^i	Na ser	K ser	Na urină	K urină
Valvulari	18	medie	13,0 ±1,2	102,9 ±2,2	148,2 ±1,2	4,6 ±0	72,9 ±30	4,4 ±0,4
		severă	12,8 ±0,7	109,5 ±1.5	144,8 ±1,0	4,42 ±0	68,0 ±49	4,0 ±0,3
		total	12,9 ±0,7	107,9 ±1,1	145,6 ±0,8	4,46 ±0	69,1 ±38	4,13 ±0,2
Cardiopatie ischemică	10	medie	14,7 ±1,4	108,3 ±1,3	149,6 ±0,3	4,6 ±0,2	114,9 ±31,5	4,5 ±0,1
		severă	14,8 ±1,7	102,5 ±2,7	144,2 ±1,4	4,7 ±0	62,8 ±15,2	4,68 ±0,5
		total	14,76 ±1	105,4 ±1,5	146,9 ±0,7	4,67 ±0	85,9 ±12,8	4,61 ±0,7
Cord pulmonar	13	medie	13,6 ±0,7	104,5 ±1,1	152,2 ±0,67	4,7 ±0	123,6 ±5,5	4,03 ±0
		severă	14,5 ±0,8	107,6 ±1,12	148,1 ±1,8	4,67 ±0	75,8 ±11,9	4,28 ±0
		total	14,1 ±0,5	106,1 ±0,7	149,8 ±1,1	4,7 ±0	91,7 ±8	4,17 ±0
Martori	10		13,82 ±1,6	98,85 ±1,9	147,7 ±1,1	4,66 ±0	165,0 ±17	4,65 ±0,7

Scanned with OKEN Scanner

cercetării lor în clinică e limitată doar la cazurile care pun probleme speciale de dezechilibru hidroelectrolitic, capabile să se repercuteze chiar şi asupra nivelului lor seric, şi anume depleţiile masive electrolitice prin abuz de diuretice şi intoxicaţia gravă cu digitală. Pentru cazurile obişnuite de insuficienţă cardiacă, determinarea electroliţilor intraeritrocitari pare deci să reflecte mai bine situaţia în întregul organism decît nivelul lor seric, dar valoarea practică a acestei determinări este totuşi redusă.

Institutul de medicină internă
Bucureşti

BIBLIOGRAFIE

1. Agna J. Knowless, J. Lab. clin. Med., 1958, **51**, *3*, 359.
2. Bergogne Cl. et Dellaville G., Sem. Hôp. Paris, 1963, *15*, 476.
3. Birkenfeld L. a. O'Meara M., J. clin. Invest., 1958, **37**, *5*, 687.
4. D'Amigo G., Amer. J. med. Sci., 1958, **236**, *2*, 156.
5. Flear C. a. Hughes P., Acta med. scand., 1958, **162**, *4*, 307.
6. Holland W., Circul. Res., 1964, **15**, *5*, 85.
7. Kaufman H. et Dellaville G., Sem. Hôp. Paris, 1963, *15*, 472.
8. Negant C., Busset R., Schw. Wschr., 1964, *10*, 349.

Primit la 5 mai 1966.

Scanned with OKEN Scanner

PRIMUL ACCES DE ANGOR, MODALITATE CLINICĂ A IMINENȚEI DE INFARCT

DE

P. POPESCU, A. MIHAIL, F. POPA, AL. IOAN, L. GHERASIM, X. PETRESCU şi B. THEODORESCU

616—005.8—084

Este prezentată concepţia lui B. Theodorescu, care consideră că un prim acces de angor poate reprezenta un aspect al iminenţei de infarct. Faptele clinice confirmă realitatea acestei concepţii de o deosebită importanţă pentru profilaxia infarctului.

Sînt expuse datele clinice privitoare la un lot de 55 de bolnavi la care s-a identificat apariţia unui prim acces anginos. Dintre aceştia 22 au evoluat favorabil, beneficiind de un tratament corespunzător iminenţei de infarct; 33 au evoluat pînă la constituirea infarctului de miocard. La nici unul din acest ultim grup nu s-a aplicat un tratament adecvat, aceştia fiind consideraţi în faza de debut al unui angor banal. Numărul important de decese şi complicaţii ale bolnavilor cu infarct subliniază importanţa unei interpretări judicioase a unui prim acces anginos.

Actualmente este bine cunoscut faptul că infarctul de miocard în unele cazuri este precedat de o simptomatologie a cărei identificare este posibilă chiar numai pe baza datelor clinice. Tabloul clinic care premerge constituirii infarctului a fost denumit de unul dintre noi iminenţă de infarct încă din 1947 (4). Autorul, conturînd principalele trăsături clinice ale acestui sindrom, a atras atenţia asupra covîrşitoarei importanţe pe care o are în profilaxia infarctului cunoaşterea sindromului.

În 1958, unul dintre noi aduce o contribuţie deosebit de valoroasă în această problemă, arătînd că un prim acces de angor poate fi considerat ca făcînd parte din starea de iminenţă de infarct (5).

Într-adevăr, în faţa unui prim acces de angor, medicul nu poate face previziuni asupra modalităţilor de evoluţie ulterioară. Primul acces de angină pectorală poate rămîne izolat sau poate reprezenta debutul unui angor banal. Există însă şi posibilitatea ca, dintr-un moment în altul, urmat sau nu de alte manifestări clinice, unui prim acces anginos să-i succeadă un infarct miocardic.

Un punct de vedere asemănător are şi R. Froment în 1959 (1), care insistă asupra repausului la pat sau fotoliu şi administrării de anticoagulante în cazul oricărui debut de angină de piept. Cu ocazia celui de-al 33-lea Congres francez de medicină (Paris, 6 octombrie 1961), în raportul prezentat de Lenègre şi colab. şi de Froment şi colab. (2) asupra aterosclerozei şi insuficienţei coronariene apar date interesante în raport cu primul acces de angor. Astfel, autorii descriu anginei de piept un debut brusc (în 50% din

Scanned with OKEN Scanner

cazuri), caracterizat printr-un acces violent şi un altul progresiv. Debutul brusc sugerează posibilitatea producerii unei ocluzii coronariene, după cum demonstrează unele date anatomice şi electrice. Autorii conchid că, în circumstanţe clinice manifestate sub acest aspect, tratamentul cu anticoagulante se impune pentru a se evita tromboza coronariană.

Trebuie să menţionăm, în legătură cu observaţiile autorilor citaţi, că în concepţia noastră orice acces anginos care debutează, indiferent de gradul său de severitate, îl considerăm ca pe o modalitate de exprimare a iminenţei de infarct. În noţiunea de prim acces de angor, înglobăm şi atacul de angină de piept, care survine la un vechi anginos după o perioadă de acalmie de cîteva săptămîni, luni sau ani.

Am urmărit un număr de 55 de bolnavi la care s-a stabilit diagnosticul de prim acces de angor. Dintre aceştia, 45 erau bărbaţi şi 10 femei, cuprinşi în limitele de vîrstă între 38 şi 76 de ani. 37 de bolnavi n-au avut în trecut nici o manifestare clinică coronariană. La restul de 18 bolnavi s-au decelat în antecedente accese de angină de piept de efort (7 cazuri) sau infarct miocardic (11 cazuri), perioada de acalmie considerată de la ultima tulburare clinică şi pînă la accesul anginos recent variind între 6 luni şi 18 ani.

După felul cum au evoluat cele 55 de cazuri studiate, se pot distinge mai multe aspecte.

1. *Prim acces de angor rămas izolat.* În 7 cazuri, după primul acces de angină de piept nu s-a mai notat nici o tulburare clinică coronariană în perioada de timp în care bolnavii au fost urmăriţi (între 4 şi 9 luni). În toate cazurile, bolnavii, fiind surprinşi de la debutul afecţiunii coronariene, au fost trataţi în mod corespunzător : repaus fizic şi psihic, vasodilatatoare coronariene, reluarea progresivă a activităţii etc.

În 4 cazuri, ecg-ul a rămas nemodificat, iar în 3 cazuri s-au constatat modificări electrice ale ST-ului şi T-ului, cu caracter schimbător.

2. *Prim acces de angor, urmat de evoluţia unei angine de piept banale.* În acest aspect se încadrează 4 bolnavi care, după o perioadă de acalmie variabilă între 3 săptămîni şi 4 luni, au prezentat tabloul clinic caracteristic angorului de efort. Toţi bolnavii au fost spitalizaţi după primul episod coronarian, fiind ţinuţi sub supraveghere între 8 şi 10 zile, timp în care li s-a administrat un tratament adecvat ; apoi au fost urmăriţi ambulator. În 3 cazuri s-au notat alterări electrice de tip ischemie subepicardică sau leziune-ischemie subepicardică, care s-au ameliorat progresiv.

3. *Prim acces de angor, urmat de accese frecvente,* uneori de o intensitate şi durată crescută şi influenţate mai puţin net de nitriţi. 11 bolnavi au avut o astfel de simptomatologie care a evoluat de-a lungul unui interval de timp cuprins între 2 şi 30 de zile. În toate cazurile s-au evidenţiat modificări electrice ale fazei de repolarizare ventriculară, caracteristice insuficienţei coronariene. Toţi cei 11 bolnavi au fost internaţi în spital, respectînd repausul şi tratamentul medicamentos corespunzător o perioadă variabilă de la caz la caz în raport cu evoluţia coronaropatiei. Bolnavii au fost urmăriţi în continuare ambulator (3–4 luni). În nici un caz nu s-a consemnat apariţia infarctului. În 6 cazuri, traseele electrice s-au ameliorat.

4. *Prim acces de angor, urmat de infarct miocardic.* Acest aspect evolutiv a fost constatat la un număr de 33 de bolnavi. După felul cum s-a instalat infarctul, putem distinge două modalităţi.

Scanned with OKEN Scanner

A. Prima modalitate este caracterizată prin existența unei perioade de liniște clinică între primul acces și constituirea infarctului de miocard, bolnavii respectivi, în număr de 8, continuîndu-și activitatea lor obișnuită în acest interval. Infarctul s-a produs între 18 ore și 9 zile de la debutul crizei anginoase. Evoluția a fost fatală în 3 cazuri. În 2 din cazurile care au supraviețuit s-au semnalat complicații.

B. A doua modalitate s-a caracterizat prin repetarea acceselor anginoase după prima criză, accese uneori mai intense de durată mai prelungită, cedînd uneori mai greu la nitroglicerină. Infarctul miocardic s-a instalat la toți acești bolnavi după un interval de timp variabil: 1—7 zile în 18 cazuri; 8—14 zile în 5 cazuri; după 15 zile un caz; după 30 de zile un alt caz. La nici unul din bolnavii acestui lot nu s-a stabilit diagnosticul de iminență de infarct, nebeneficiind deci de un tratament corespunzător, bolnavii respectivi fiind internați în clinică după ce au făcut infarctul. În cursul evoluției, în 15 cazuri s-a evidențiat prezența unor complicații, 6 dintre acești bolnavi au decedat.

★

Fără a mai insista asupra altor aspecte, credem că faptele clinice prezentate ilustrează importanța practică a concepției care consideră un prim acces de angor ca o iminență de infarct. Adoptarea unei atitudini judicioase în fața unui prim acces de angină de piept poate evita evoluția spre un infarct miocardic. Din observațiile noastre merită a reține atenția unele remarci.

1. Cazurile care n-au evoluat pînă la constituirea infarctului au beneficiat de un tratament adecvat, instaurat în timp util, factor care cu mare probabilitate, a contribuit la o evoluție favorabilă.

2. Cazurile la care coronaropatia a evoluat pînă la producerea infarctului au fost considerate de la început ca aparținînd angorului banal, neinstituindu-se un tratament corespunzător unei iminențe de infarct.

3. S-a constatat un număr mare de decese și complicații survenite la bolnavii care au făcut infarct miocardic, fapt ce pledează pentru adoptarea unei atitudini terapeutice cît mai vigilente în fața unui prim acces de angor — și asupra acestui punct insistăm —, indiferent dacă este vorba de un acces sever sau de unul obișnuit. Semnificația clinică a unui prim acces de angor este pentru noi aceeași, o dată ce diagnosticul de angină pectorală a fost stabilit.

Clinica medicală, Spitalul Colțea

BIBLIOGRAFIE

1. Froment R., Acta cardiol., 1959, suppl., **VIII**, 39.
2. Lenègre J. et al., Froment et al., *Athérosclérose et insuffisance coronarienne*, Rapport au XXX-ème Congrès Franç. Méd. Paris, 1961.
3. Păunescu C., Popescu P., Mihail A., Gherasim L. et Theodoresco B., Sem. Hôp. Paris, 1964, **77**, 3 122.
4. Theodoresco B., Rev. roum. Cardiol., 1947, *1—6*, 53.
5. Theodorescu B., *Insuficiența coronariană*, București, Edit. medicală, 1958.
6. Theodorescu B. și Popescu P., în *Cardiologia*, ed. a II-a, București, Edit. medicală, 1963.
7. Theodoresco B., Mihail A., Popesco P. et Cunesco V., *Regards sur l'angine de poitrine*, lucrare premiată de Academia națională de medicină din Paris, 14 decembrie 1965.

Primit la 12 mai 1966

Scanned with OKEN Scanner

FACTORI SEROLOGICI ÎN PNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

DE

CARMEN RACOVEANU şi ILEANA DĂNCESCU

616.24—002,2—007.272.072.072.85

Autorii cercetează la 78 de bolnavi cu pneumopatie cronică obstructivă prezenţa anticorpilor circulanţi antiplămîn, prin teste serologice. Paralel se studiază prezenţa factorului reumatoid (fixarea latexului), proteinograma, fibrinogenul şi mucopolizaharidele. Cu metodele folosite, incidenţa anticorpilor circulanţi este mică şi nesemnificativă, procentul reacţiilor pozitive fiind : 10,40% fixare de complement, 12,90% hemaglutinare pasivă şi 8,90% factor reumatoid. Se discută implicaţiile etiopatogenice ale acestor rezultate.

Prin contactul său permanent cu mediul exterior, plămînul este supus în mod cronic agresiunilor fizico-chimice sau infecţioase, care ar putea juca rolul de ,,adjuvant Freund endogen'', stimulînd formarea de autoanticorpi. Ipoteza este susţinută de o serie de observaţii din literatură, în care se discută patogenia autoimună a hemosiderozei pulmonare esenţiale, granulomatozelor, fibrozelor interstiţiale, tuberculozelor fibroase, nefritelor cu hemoragii pulmonare (1), (2), (5), (9), (11).

De aceea am cercetat prin teste serologice prezenţa şi specificitatea ,,autoanticorpilor'' circulanţi antiplămîn la un grup de emfizematoşi în scopul de a elucida eventualul lor rol în întreţinerea şi cronicizarea acestei boli.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul clinic a fost constituit din 78 de bolnavi (47 de bărbaţi şi 31 de femei) cu vîrsta medie de 49,2 ani. În afara electroforezei proteice, dozării de fibrinogen şi mucopolizaharide în serul bolnavilor s-au cercetat şi trei teste imunologice : fixarea latexului faţă de gamaglobulina umană, hemaglutinarea pasivă şi fixarea de complement folosind ca antigen extrasul salin de plămîn uman, conform tehnicii descrise într-o notă anterioară (6). La 35 de bolnavi s-au practicat testele imunologice şi faţă de antigen renal şi cardiac.

Lotul-martor a fost constituit din 20 de adulţi normali, militari în termen.

Cu aceleaşi teste au fost studiaţi şi 4 bolnavi cu sarcoidoză pulmonară.

REZULTATE

Bolnavii corespundeau criteriilor clinice, radiologice şi funcţional respiratorii de diagnostic al pneumopatiei cronice obstructive. În 78% din cazuri, afecţiunea fusese precedată de simptomatologia bronşitică, iar 36% dintre pacienţi prezentau elemente bronhospastice, apărute tardiv

Scanned with OKEN Scanner

în cursul evoluţiei şi obiectivate prin testul cu acetilcolină. Trebuie menţionată asocierea cu maladia Dupuytren în cinci cazuri, cu artrita reumatoidă într-unul şi cu ateromatoză sistemică lent evolutivă în patru cazuri. Deşi parte din bolnavi aveau hipergamaglobulinemie ce ajungea pînă la 42% din totalul proteinelor serice, hipergamaglobulinemia prezentă în alte cazuri face ca media să se situeze către limita superioară a valorilor normale : 20,64%. Valoarea medie a fibrinogenului şi a mucopolizaharidelor este în limite normale. Dintre bolnavii testaţi intradermic, 70,2% prezentau reacţii de tip tardiv la antigene bacteriene (*H. influenzae*, pneumococ) sau la levuri.

Testul de fixare a complementului în prezenţa extrasului de ţesut pulmonar a fost pozitiv la 8 bolnavi (10,40%). S-au observat de asemenea două reacţii slab pozitive la lotul-martor, datorate probabil absorbţiei incomplete a antigenelor de grup sanguin.

Aglutinarea hematiilor sensibilizate a fost pozitivă în 10 cazuri (12,90%) şi intens pozitivă doar în 6. Parte din serurile care aglutinaseră hematiile în prezenţa antigenului pulmonar dau reacţii pozitive, cu titru mai mic şi faţă de extrasul tisular renal şi miocardic (mai puţin), ridicînd ipoteza unei fracţiuni antigenice comune, probabil vasculară.

Fixarea latexului a fost pozitivă doar la 7 bolnavi, în diluţie mică şi medie. Prelucrarea statistică prin testul χ^2 arată că rezultatele nu diferă semnificativ faţă de lotul-martor.

În contrast cu aceste observaţii, merită să fie semnalate 4 cazuri de sarcoidoză pulmonară, în care hemaglutinarea pasivă a fost intens pozitivă, iar în timpul tratamentului cortizonic titrul reacţiei a scăzut sau s-a negativat.

DISCUŢII

Observaţia asociaţiei dintre poliartrita reumatoidă şi fibroza pulmonară a permis implicarea factorului reumatoid în patogenia acestei afecţiuni. Primele cercetări făcute de Franklin (2) semnalează prezenţa factorului reumatoid în serul a 7 din 9 bolnavi cu fibroză interstiţială, Tomasi (11) obţine reacţii pozitive la 61% dintre bolnavi, Turner-Warwick (12) la 49%, Gottlieb (3) la 27%, în timp ce Spiera şi colab. (10) găsesc o incidenţă mult mai mică. Rezultatele noastre sînt în concordanţă cu acest ultim aspect, fixarea latexului fiind pozitivă doar la 7 din 78 de bolnavi. De altfel, cercetări recente pledează pentru lipsa de specificitate a acestei macroglobuline, care apare nu numai în poliartrita reumatoidă, ci şi ca rezultat al stimulării antigenice prelungite (13) sau într-o serie de alte boli (4). Mai greu de explicat este procentajul scăzut de reacţii serologice pozitive faţă de antigenul pulmonar. Într-adevăr, Hennes (5) semnalează prezenţa anticorpilor circulanţi antiplămîn la 15 din 32 de emfizematoşi. Se foloseşte însă o tehnică mai puţin specifică : precipitarea latexului, obţinîndu-se un număr mare de reacţii pozitive în tuberculoza pulmonară, histoplasmoză etc. Absorbţia serurilor, atît cu antigen pulmonar, cît şi renal, negativa reacţiile, de unde se trage concluzia că fracţiunea antigenică pulmonară ar fi localizată în membrana bazală capilară, fiind comună întregului sistem vascular. În contrast cu aceste rezultate, Rose (8) descrie fracţiuni antigenice proprii mucoasei traheobronşice şi pro-

babil parenchimului pulmonar, reacţiile faţă de ele apărînd şi după absorbţia serurilor imune respective cu extras renal. În acelaşi sens pledează şi experimentele lui Read (7), care, pe baza leziunilor obţinute prin instilarea intratraheală a serului antiplămîn, ajunge la concluzia unei antigenităţi proprii parenchimului respirator. De altfel, în parte din cazurile în care am obţinut reacţii pozitive faţă de antigenul pulmonar, testele erau pozitive, însă cu titru mai mic şi în prezenţa antigenului renal şi cardiac. Pare deci probabil ca, pe lîngă o fracţiune antigenică comună datorită bazalei capilare, să intervină şi constituenţi proprii ţesutului pulmonar.

Rezultatele noastre semnalînd incidenţa mică şi nesemnificativă a anticorpilor circulanţi antiplămîn pledează împotriva incriminării lor în cronicizarea pneumopatiei obstructive; totuşi ele nu pot exclude posibilitatea unui proces autoîntreţinut la nivel tisular.

Semnificativă ni se pare prezenţa anticorpilor antiplămîn în sarcoidoza evolutivă. Ea concură împreună cu alte aspecte, ca: plasmocitoza medulară, tipul histopatologic al leziunii, efectul corticoterapiei, la interpretarea maladiei BBS ca boală autoimună. Numărul prea mic de cazuri studiate nu permite concluzii; cercetări ulterioare vor urmări însă această problemă.

Institutul de medicină internă,
Bucureşti

BIBLIOGRAFIE

1. Caplan S. H., Ann. intern. Med., 1963, 59, 449.
2. Franklin E. C., Zuker F. D. et al., Ann. intern. Rheum., 1959, 2, 250.
3. Gottlieb A. J., Spiera H. et al., Amer. J. Med., 1965, 39, 405.
4. Heiner R., Levin F. M. et al., Amer. J. Med., 1962, 35, 175.
5. Hennes A. R., Moore M. Z. et al., Amer. Rev. Resp. Dis., 1961, 83, 354.
6. Racoveanu C. et Dăncescu I., Rev. Roum. Med. Int., 1965, 2, 237.
7. Read J., J. Path. Bact., 1958, 76, 403.
8. Rose N. R., Bonstein S. et al., J. Immunol., 1965, 94, 741.
9. Singer J. M., Plotz Ch. et al., Ann. intern. Med., 1962, 56, 545.
10. Spiera M., Gottlieb A. et al., Arthritis a. Rheum., 1963, 6, 300.
11. Tomasi T. B., Funderberger N. M. et al., Amer. J. Med., 1962, 33, 243.
12. Turner-Warwick J. a. Doniach D., Brit. med. J., 1965, 1, 886.
13. Williams R. C. a. Kunkel M. G., J. clin. Invest., 1962, 41, 666.

Primit la 12 mai 1966

Scanned with OKEN Scanner

CONTRIBUŢII RADIOLOGICE LA STUDIUL LIMFOGRANULOMATOZEI MALIGNE MEDIASTINALE

DE

T. ROXIN şi H. BUJAR

616.27—006.442—073.75

Studiul autorilor se referă la un număr de 109 bolnavi care au prezentat adenopatii mediastinale în cursul diverselor faze evolutive ale limfogranulomatozei maligne. Examenul amănunţit al radiografiilor a permis stabilirea cîtorva semne radiologice caracteristice acestei boli şi a legăturii grupelor mediastinale ganglionare cu lanţul ganglionar cervicosupraclavicular. În concluzie se subliniază necesitatea iradierii întregii regiuni supradiafragmatice în stadiile de debut ale limfogranulomatozei maligne cu localizări cervicomediastinale.

Frecvenţa afectării ganglionilor mediastinali în maladia lui Hodgkin şi urmărirea în timp a imaginilor lor radiologice ne-au dat posibilitatea să culegem cîteva date importante cu privire la diagnosticul, prognosticul şi tratamentul acestei afecţiuni.

Din 148 de bolnavi cu limfogranulomatoză malignă studiaţi, 109 au prezentat adenopatii mediastinale, din care 90 cu debut ganglionar supraclavicular, iar 19 avînd ca primă şi unică manifestare a bolii hipertrofia ganglionilor mediastinali.

Adenopatia mediastinală solitară, o descoperire deseori întîmplătoare la ún examen radiologic al toracelui, pune probleme dificile de diagnostic diferenţial, ce nu pot fi totdeauna rezolvate. Numai experienţa îndelungată poate aduce oarecare precizări, după sediul şi aspectul adenopatiei, asupra naturii afecţiunii care a provocat hipertrofia şi modificarea structurală a ganglionilor.

De obicei, aspectul radiologic al acestei adenopatii se traduce la început printr-o lărgire asimetrică a mediastinului superior. Cel mai bine evidenţiat este ganglionul paratraheal drept, de formă semiovalară, cu contur convex bine delimitat spre parenchimul pulmonar (fig. 1). După un timp, o dată cu propagarea procesului în ţesutul periganglionar, conturul devine liniar sau mai puţin net. Prin incidenţele oblice sau de profil se constată aproape cu regularitate dezvoltarea adenopatiilor paratraheale spre mediastinul anterior.

Într-o fază mai avansată a bolii, o dată cu prinderea ganglionilor intertraheobronşici şi a celor interbronşici, imaginea radiologică se modifică. Invazia procesului morbid nu se face simultan la toate grupele ganglionare, ci succesiv la diverse intervale de timp, asimetria adenopatiilor păstrîndu-se aproape în tot cursul evoluţiei bolii (fig. 2). Forma aşanumită mediastinohilară, în maladia lui Hodkin, nu reprezintă deci decît

un stadiu mai avansat al acestei afecţiuni. Invadarea parenchimului pulmonar, a pleurei sau a pericardului se face de la ganglionii hilari şi numai în cazuri excepţionale — la 4 bolnavi din cazuistica noastră — am observat leziuni pulmonare sau pleurale însoţind o adenopatie paratraheală. Este foarte probabil ca în aceste cazuri hipertrofia ganglionilor hilari să fi scăpat examenului radiologic, aşa cum s-a dovedit ulterior la examenele necroptice a două cazuri. Pentru punerea lor în evidenţă trebuie să se recurgă la toate mijloacele radiologice care ne stau astăzi la dispoziţie : tomografia sagitală sau în plan oblic, mediastinografia şi limfografia.

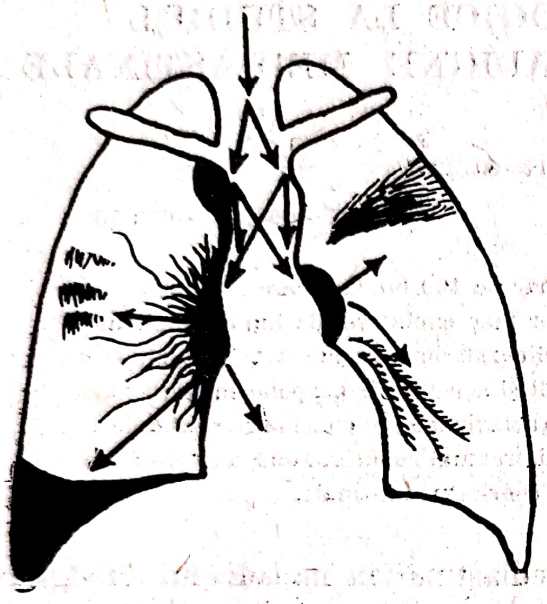


Fig. 5. — Schema dinamicii adenopatiilor mediastinale şi a leziunilor pleuropulmonare şi pericardice.

Remarcăm marea diversitate a tipurilor de leziuni pulmonare şi diferenţa dintre radiosensibilitatea relativă a formelor infiltrative sau pseudotumorale (fig. 3 şi 4) şi radiorezistenţa formelor bronhopneumonice.

Imaginile radiologice, ca şi dinamica modificăilor descrise mai sus, le considerăm ca elemente caracteristice bolii.

Această evoluţie descendentă şi din aproape în aproape de la ganglionii paratraheali spre hil (fig. 5), am întîlnit-o în toate cazurile în care limfogranulomatoza malignă a debutat cu adenopatie cervicosupraclaviculară, demonstrînd astfel existenţa unei strînse relaţii patologice între lanţurile ganglionare ale celor două regiuni. În cazurile cu debut aşa-zis mediastinal, prinderea ganglionilor hilari coincide deseori cu apariţia clinică a adenopatiilor superficiale din regiunea supraclaviculară. Este posibil ca leziunile acestor ganglioni să preceadă pe cele ale ganglionilor mediastinali, însă neevidenţierea lor clinică face ca debutul să fie considerat mediastinal. Frecvenţa debutului maladiei Hodgkin cu adenopatie cervicală, precum şi progresia descendentă a procesului spre mediastin, ne îndreptăţeşte să emitem această ipoteză.

Observaţiile de mai sus au importanţa lor în conduita terapeutică ce trebuie urmată în limfogranulomatoza malignă. Ele vin, de altfel, în sprijinul concepţiei autorilor (Kaplan, Vera Peters, Emmerson şi alţii) care consideră ca cel mai eficace tratament în stadiile I şi II ale bolii iradierea întregii regiuni supradiafragmatice, chiar în cazurile în care adenopatia este aparent mică şi localizată. Rezultatele acestor autori, ca şi ale noastre personale, ne îndreptăţesc să recomandăm acest procedeu terapeutic. În conformitate cu cele de mai sus, mai adăugăm următoarele : în orice adenopatie mediastinală la care există o cît de mică suspiciune radiologică pentru maladia lui Hodgkin, fără posibilitatea de investigaţie histologică, să se aplice cît mai curînd un tratament radiologic de probă cu o doză de 1 500 r şi, în caz de răspuns pozitiv, să se continue iradierea întregii regiuni supradiafragmatice pînă la doza eficace de 3 500—4 000 r. Aplicarea unor mij-

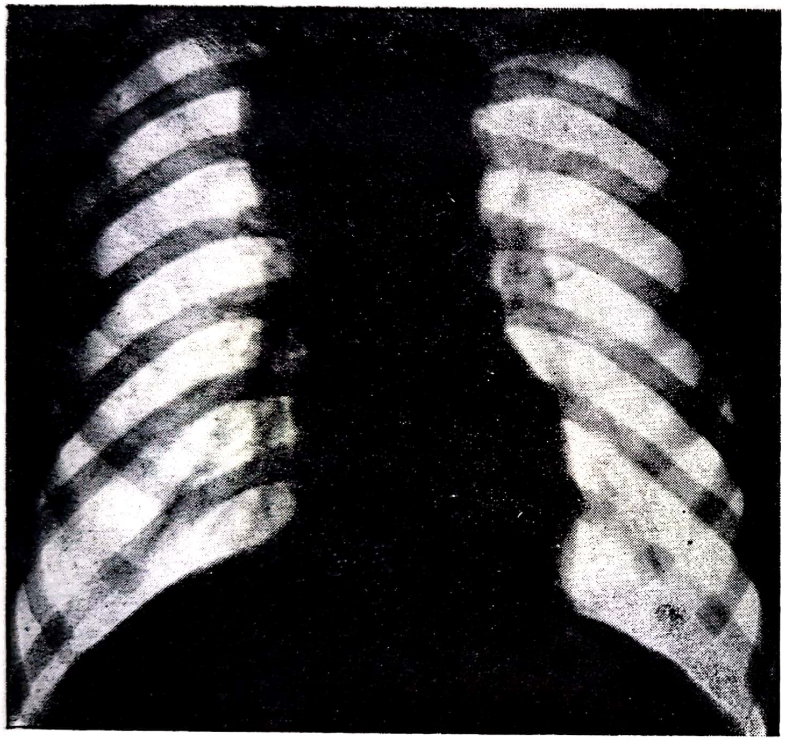


Fig. 1. — Adenopatie paratraheală dreaptă în stadiul incipient.

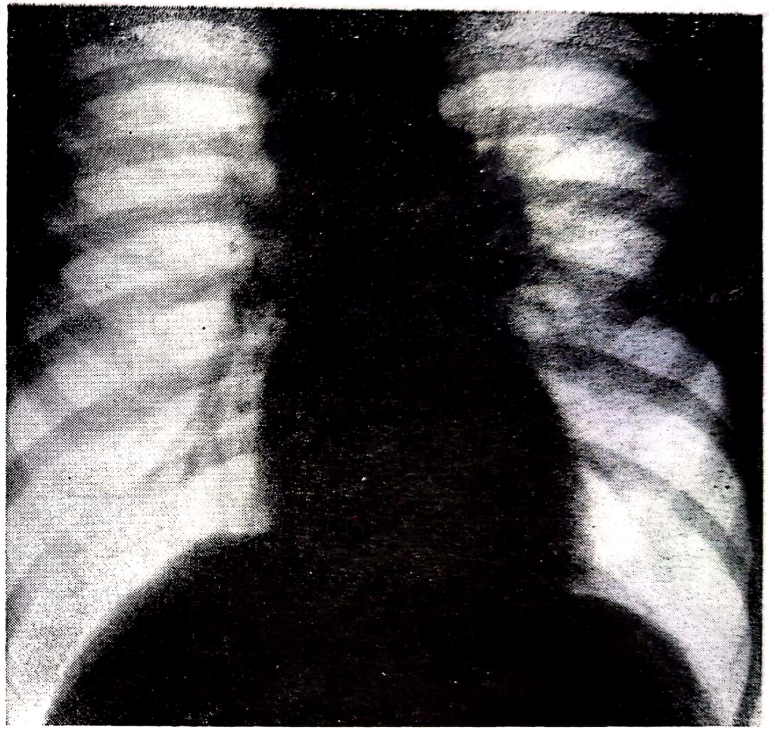


Fig. 2. — Adenopatie paratraheală dreaptă și hilară stîngă. Stadiu mai avansat. Conturul adenopatiei hilare este estompat.

Scanned with OKEN Scanner

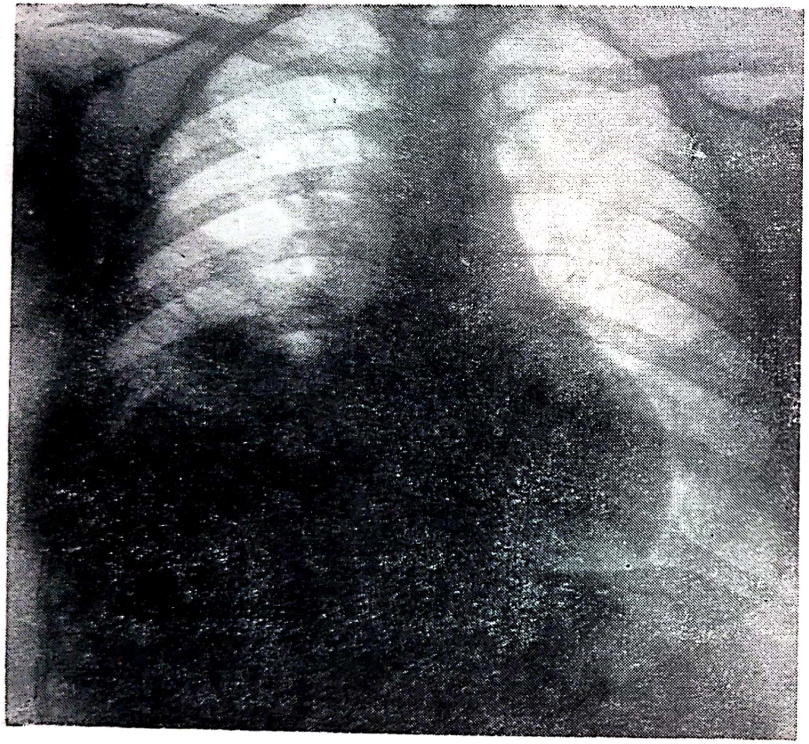


Fig. 3. — Adenopatie paratraheală dreaptă, adenopatie hilară dreaptă și infiltrat masiv juxtahilar.

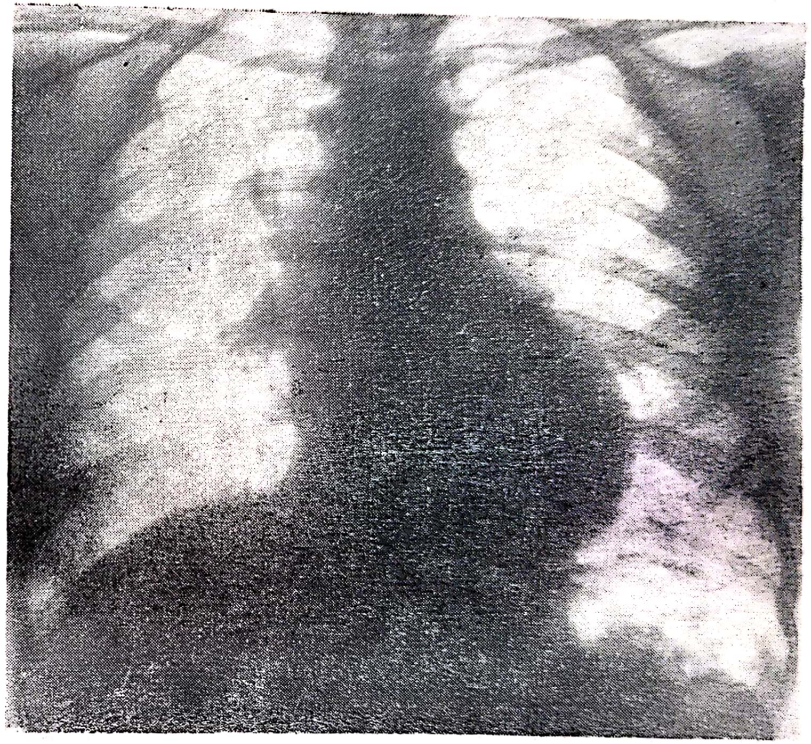


Fig. 4. — Același caz după roentgenterapie. Fibrozarea și reducerea dimensiunilor infiltratului. Reducerea de volum a adenopatiei hilare drepte.

Scanned with OKEN Scanner

loace terapeutice radicale trebuie încercată în toate cazurile în care tabloul radiologic pare sugestiv pentru boala Hodgkin şi cînd există şanse, dacă nu de vindecare, cel puţin de prelungire a supravieţuirii bolnavilor. După părerea noastră, aplicarea terapiei roentgeniene de probă şi apoi cu intenţie curativă, înainte de confirmarea anatomopatologică, deseori tardivă, trebuie încercată. Este de la sine înţeles că tratamentul radical este posibil numai în stadiile I şi II ale bolii, delimitarea stadială făcîndu-se atît clinic, cît şi radiologic (neomiţîndu-se examenul limfografic), fără a se recurge la alte scheme terapeutice decît atunci cînd boala a depăşit aceste stadii.

Institutul de medicină internă,
Bucureşti

BIBLIOGRAFIE

1. Bernard J., Soulier J. P., Dreyfus B., Dausset J. et Mathe G., Presse méd., 1965, **64**, *6*, 113.
2. Croizat P., Gally P., Papillon J., Revol L., Chassard J. L., Contamin A. a. Bretagnolle G., J. Radiol. Electrol., 1962, **43**, *1—2*, 1.
3. Heilmeyer L., Dtsch . med. Wschr., 1957, **26**, *12*, 1 046.
4. Kaplan H., Radiology, 1962, **78**, *4*, 553.
5. Lupu N. Gh., *Limfogranulomatoza malignă*, Bucureşti. Edit. Acad. R.P.R., 1964.
6. Peters M. V. a. Midlemiss K. C., Amer. J. Roentgenol., 1958, **79**, *1*, 114.
7. Roxin T., Geib R., Sighetea E., Gociu M., Bujar H. şi Grancea A., St. cerc. med. int., 1962, **3**, *5*, 631.
8. Roxin T., Căţoiu-Vulpescu S., Bujar H. şi Nuţă M., Oncologia şi radiologia, 1965, **4**, *6*, 477,

Primit la 30 aprilie 1966

Scanned with OKEN Scanner

STUDIUL VARIAȚIILOR CANTITATIVE ALE CATECOLAMINELOR DIN ȚESUTUL ADIPOS LA OBEZI ÎN POST ABSOLUT

DE

D. SDROBICI, C. BONA, H. BONAPARTE, R. PIEPTEA și I. PAVEL

616—056.52 :611—018.26 :613.24

Folosind tehnici de fluorescență, s-a putut pune în evidență prezența catecolaminelor, sub forma unor granulații intercelulare, în țesutul adipos recoltat prin biopuncție de la obezi. Numărul și uneori chiar volumul acestor granulații fluorescente cresc semnificativ după supunerea obezilor la post absolut cu o durată de 72—96 de ore. În unele puncții s-au observat imagini care sugerează pătrunderea materialului fluorescent intracelular.

Se cunoaște bogata inervație a țesutului adipos (7). Majoritatea filetelor nervoase de mic calibru ajung în vecinătatea celulelor adipoase (8). Administrarea de adrenalină restabilește mobilizarea lipidelor din grăsimea brună, abolită prin denervare, ceea ce constituie o dovadă că inervația acestuia e de origine simpatică (5).

La rozătoare, grăsimea albă epididimară, deși conține mai puține catecolamine decît cea brună interscapulară, prezintă totuși concentrații ale acestor mediatori, și în special ale noradrenalinei, comparabile cu cele găsite în inimă și în splină, fiind întrecute din acest punct de vedere numai de țesutul cromafin (19).

La om, noradrenalina a fost identificată în țesutul adipos în cantități care sînt mult superioare necesităților de reglare a circulației locale și care sînt comparabile celor găsite în cord sau creier (13). Se știe, de altfel că, ambele catecolamine sînt hormonii cu cel mai accentuat efect lipolitic, explicat prin activarea lipazelor responsabile de hidroliza trigliceridelor de depozit (15), ceea ce se traduce printr-o creștere a concentrației acizilor grași neesterificați din plasmă (1), (8). Acestui fenomen i se atribuie, în consensul unanim, creșterea lipemiei și a lipacidemiei după expunere la frig, în efort fizic sau în cursul unei surexcitări nervoase, stări caracterizate de o creștere a tonusului simpatic.

În ceea ce privește mobilizarea lipidelor de depozit în cursul carenței alimentare globale sau al postului glucidic, părerile sînt împărțite, rolul principal fiind atribuit fie sistemului nervos autonom (11), fie secreției crescute de STH (16), de glucagon (21) sau de FMS* (13). Unii autori atribuie

* Fat mobilizing substance.

chiar catecolaminelor un rol de mediatori ai acţiunii lipolitice a celorlalţi hormoni (14), efect contestat de alţii, cel puţin pentru ACTH şi FMS (4). Aceeaşi diversitate de păreri există şi în privinţa efectului blocant al agenţilor simpaticolitici asupra lipolizei de foame, unii autori afirmîndu-l (12), (17), în timp ce alţii îi contestă existenţa (10), (20).

În cele ce urmează expunem rezultatul cercetărilor noastre privind prezenţa şi variaţiile cantitative ale catecolaminelor din ţesutul adipos recoltat de la obezi, în alimentaţie *ad libitum* comparativ cu postul absolut.

MATERIAL ŞI METODĂ

Recoltarea de ţesut adipos s-a făcut cu un ac tip Menghini (pentru puncţie hepatică) cu diametrul de 1 mm. Biopuncţia era executată după prealabila anestezie cutanată cu novocaină, în regiunea paraombilicală, la baza unei cute imprimate tegumentelor cu mîna stîngă, în plin ţesut adipos subcutanat.

Materialul bioptic, de forma unor cilindri de cîţiva milimetri, era prelucrat cu metoda de determinare a catecolaminelor, descrisă de Carlsson şi colab. (2), şi cu metoda de evidenţiere a noradrenalinei, descrisă de Eränkö (9).

Evidenţierea fluorescenţei s-a efectuat la un microscop Leitz-Wetzlar, prevăzut cu optică de cuarţ şi iluminat cu lampă de xenon 162 de waţi filtre UG 1/1,5, filtru de ocular OGG1.

Puncţiile se executau la circa 8 ore după ultima masă în cursul unei alimentaţii *ad libitum*, aspectele obţinute în aceste împrejurări servind ca martor pentru aprecierea variaţiilor produse la aceleaşi persoane de un post absolut de 72—96 de ore, în cursul căruia erau autorizate doar lichide (ceai cu zaharină) şi un complex vitaminic.

S-au executat în total 15 puncţii la un număr de 7 obezi (5 bărbaţi şi 2 femei), precum şi la un martor ortoponderal. La toţi obezii, cu o singură excepţie, postul absolut producea o intensă acetonurie.

REZULTATE

În biopuncţiile de ţesut gras recoltate în cursul unei alimentaţii *ad libitum*, dar după 6—8 ore de la ultima masă, atît la martorul ortoponderal (fig. 1), cît şi la obezi (fig. 2 şi 3) apăreau rare granulaţii fluorescente dispuse între adipocite. În unele regiuni, granulele fluorescente conturau îndeaproape o porţiune din membrana adipocitului, care apărea în aceste cazuri cu o fluorescenţă de fond superioară ca intensitate cîmpului înconjurător, printr-o pătrundere probabilă a materialului fluorescent în interiorul celulei (fig. 1). În general însă, pe cîmpul microscopic se observau numai foarte rare granule fluorescente în jurul adipocitelor, majoritatea celulelor grase fiind complet lipsite de material fluorescent pericelular (fig. 3).

După post absolut, densitatea şi uneori chiar dimensiunile granulaţiilor fluorescente creşteau pînă într-atît, încît mascau lobulaţia caracteristică ţesutului adipos. Totuşi şi aici se poate recunoaşte dispoziţia pericelulară a materialului fluorescent (fig. 4 şi 5).

Scanned with OKEN Scanner

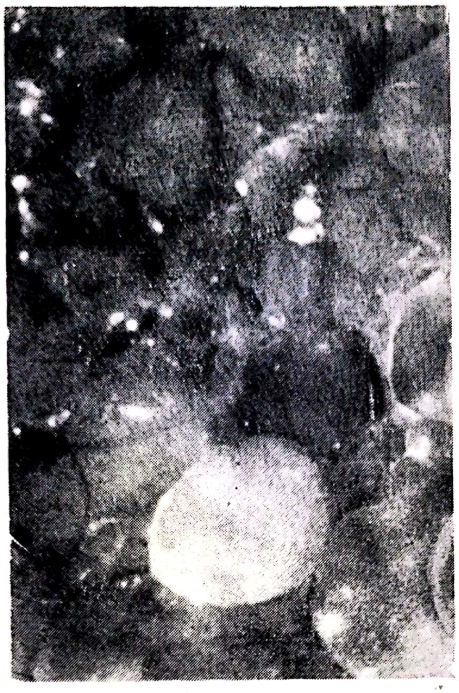


Fig. 1. — Martor ortoponderal. Alimentaţia *ad libitum*. Coloraţie iod-benzen (Carlsson) Mărimea 1 : 500. Se remarcă o coroană de granulaţii pericelulare cu intensă fluorescenţă.

Fig. 3. — Obez hrănit *ad libitum*. Coloraţie Eränkö. Mărimea 1 : 500. Majoritatea celulelor grase sînt lipsite de material fluorescent pericelular.

Fig. 2. — Obez hrănit *ad libitum*. Coloraţie iod-benzen (Carlsson). Mărimea 1 : 500. Majoritatea celulelor grase sînt lipsite de material fluorescent pericelular.

Scanned with OKEN Scanner

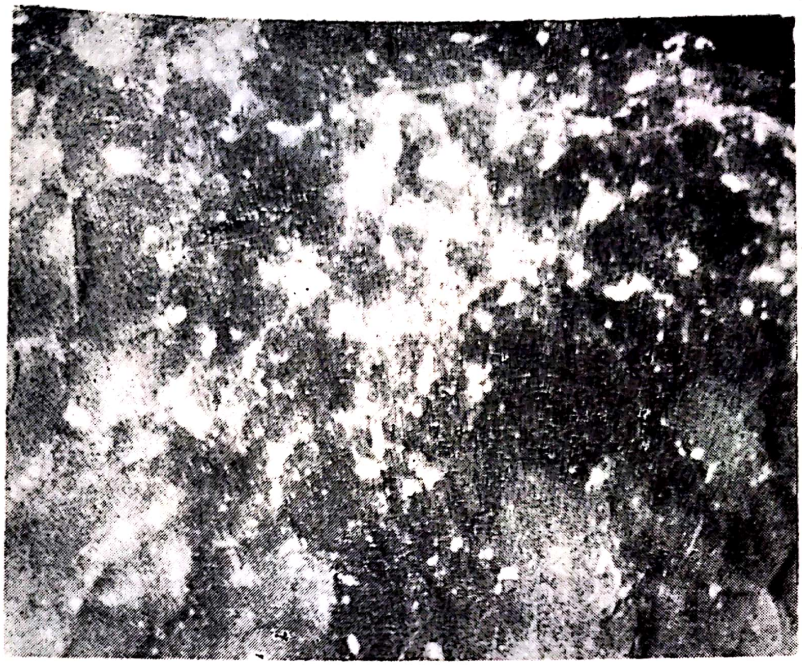


Fig. 4.— Acelaşi caz ca în figura 2, puncţionat după 72 de ore de post absolut. Colorate iod-benzen (Carlsson). Mărimea 1 : 500. Numeroase granulaţii fluorescente, pe alocuri atît de dense, încît maschează lobulaţia caracteristică ţesutului adipos. Se observă totuşi porţiuni în care granulaţiile fluorescente delimitează conturul celular.

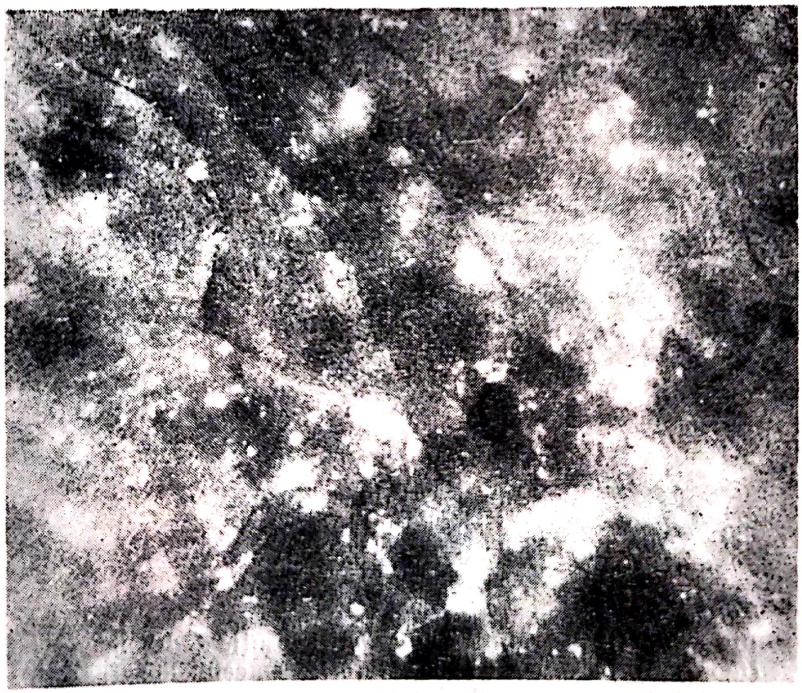


Fig. 5. — Acelaşi caz ca în figura 3, puncţionat după 48 de ore de post absolut. Coloraţie Eränkö. Mărimea 1 : 500. Numeroase granulaţii fluorescente, fuzionînd pe alocuri în formă de plaje fluorescente.

DISCUŢII

În nici una din imaginile obţinute nu am identificat filete nervoase fluorescente, cu toată reacţia pozitivă pentru catecolamine. Potrivit datelor actuale, asemenea filete nervoase nu se găsesc în ţesutul adipos decît în jurul arterelor şi arteriolelor şi ocazional în lungul venelor. Capilarele nu sînt însoţite de asemenea fibre. Majoritatea adipocitelor nu par deci a veni în contact direct cu fibrele nervoase conţinînd noradrenalină (22). Mica dimensiune a materialului nostru bioptic poate însă pe de altă parte, explica absenţa filetelor nervoase.

În post absolut, coincident cu o mare mobilizare de lipide de depozit, evidenţiată în cazurile noastre prin intensa acetonurie şi prin haleina acetonică a obezilor, densitatea şi uneori dimensiunile granulaţiilor de catecolamine din ţesutul adipos cresc considerabil. Trebuie să admitem deci că monoaminele, şi în special noradrenalina, eliberate la nivelul terminaţiilor postganglionare ale fibrelor nervoase adrenergice, difuzează larg în masa ţesutului adipos, fără să putem surprinde aspecte care indică pătrunderea mediatorilor în celula grasă. Recent s-au observat totuşi aspecte care sugeră prezenţa catecolaminelor în citoplasma celulelor grase brune la iepuri nou-născuţi (6). Fără să excludem intervenţia altor factori adipochinetici, datele prezentate sugerează deci că în foame, ca şi în alte stări de „urgenţă" metabolică (frig, efort fizic), veriga adrenergică e solicitată pentru a mobiliza rezervele adipoase.

CONCLUZII

1. Folosind tehnici de fluorescenţă, s-a putut pune în evidenţă prezenţa catecolaminelor, sub forma unor granulaţii intercelulare, în ţesutul adipos recoltat prin biopuncţie de la obezi.

2. Numărul şi uneori chiar volumul acestor granulaţii fluorescente cresc semnificativ după supunerea obezilor la post absolut, cu o durată de 72—96 de ore.

3. În unele puncţii s-au observat imagini care sugerează pătrunderea materialului fluorescent intracelular.

Clinica de boli de nutriţie I.M.F. şi Laboratorul de histochimie al Institutului „Dr. I. Cantacuzino"

BIBLIOGRAFIE

1. Cannon W. B. et al., Amer. J. Physiol., 1924, **69**, 46.
2. Carlsson A., Falck B., Hillarp N. A., Thieme G. a. Torp A., 1961, **4**, 123.
3. Chalmers T. M. et al., Lancet, 1958, **I**, 866.
4. Chalmers T. M., în *Handbook of Physiology*, Section 5, Cap. 56, Baltimore, Waverly Press, 1965, p. 549.
5. Clement G. et Schaeffer G., Comptes rend. Soc. Biol., 1947, **141**, 320.
6. Dawkins J. R. et al., Nature, 1966, **209**, 1 144.
7. Deuel H. J. et al., Metabolism, 1956, **5**, 79.
8. Dole V. P., J. clin. Invest., 1956, **35**, 150.

Scanned with OKEN Scanner

CERCETĂRI ASUPRA FUNCȚIEI TIROIDIENE ÎN PNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

DE

MARIANA STAN, CARMEN RACOVEANU și GRAZZIELA NICOLAU

616.24—002.2—007.272 :616.44

Studiul unui grup de 25 de bolnavi cu pneumopatie cronică obstructivă arată o scădere a funcției tiroidiene (iodemie 4,1 ± 0,24γ% ml, iodocaptare la 2 ore 12,2 ± 1,27%), o insuficiență orhitică funcțională și o constituție picnică, cu moderat exces ponderal.

Evolutivitatea clinică particulară a unor bolnavi cu pneumopatie cronică obstructivă ne-a îndreptat atenția către studiul reactivității organismului față de condiții similare de mediu.

Examinînd bolnavi cu emfizem pulmonar, ni s-a părut că terenul hipotiroidian, evidențiat morfologic și anamnestic, ar constitui un factor favorizant pentru evoluția acestei afecțiuni, fapt semnalat încă de mult de C.I. Parhon (9). În scopul verificării acestei observații am întreprins studiul de față.

METODA DE LUCRU

S-a studiat un grup de 29 de bolnavi suferind de pneumopatie cronică obstructivă. La 25 dintre ei s-a cercetat radioiodocaptarea tiroidiană la două ore (cu I^{132}) și iodul proteic plasmatic. Tot grupul a fost examinat clinic, după criteriile clinice de hipotiroidie ale lui Kluwe și Farschidpur (6). Paralel s-au efectuat studiul antropometric și probele funcționale respiratorii.

REZULTATE

Lotul clinic a fost constituit din bolnavi cuprinși ca vîrstă între 42 și 63 de ani, cu o medie de 53,7 ani. Ei corespundeau criteriilor actuale de definiție a pneumopatiei cronice obstructive. Pe lîngă semnele clinice și radiologice, explorarea funcțională respiratorie a evidențiat disfuncția ventilatorie obstructivă, parțial reversibilă. În favoarea emfizemului pleda și creșterea aerului rezidual, a raportului aer rezidual/capacitate pulmonară totală (peste 40%) și a rezistenței la flux, precum și scăderea complianței pulmonare dinamice. Patru dintre bolnavi aveau o hipoventilație alveolară moderată (saturare în oxigen 92—95%, CO_2 arterial 52—54%), iar doi aveau semne clinice și electrocardiografice de cord pulmonar incipient.

La toți bolnavii cercetați, emfizemul obstructiv apărea ca urmare a repetatelor puseuri bronșitice, în mare parte întreținute de fumat.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultatele examenului endocrinologic arată prezenţa unui moderat exces ponderal. Depunerea adipozităţii era de tip suprarenal predominant tronculară, cu adipomastie. Excesul ponderal era vechi, apărut în tinereţe, în unele cazuri accentuat cu vîrsta.

Tiroida a fost nepalpabilă aproape la toţi bolnavii, cu două excepţii (cazul 11 şi cazul 24).

Tabelul nr. 1

Lotul	Nr. de cazuri	Radioiodocaptare % la două ore		Iod proteic plasmatic γ % ml		
		Medie	Limite	Medie	Limite	P
Emfizem pulmonar	25	12,2±1,27	4—17,8	4,10±0,24	2,0—6,7	< 0,01
Martori	30	19 ±5	14—24	5,47±0,17	4,0—7,4	

Cei mai mulţi prezentau semne clinice discrete de hipotiroidie. Testele funcţionale au arătat o funcţie tiroidiană net scăzută faţă de un grup de control (de acelaşi sex şi vîrstă) (tabelul nr. 1 şi fig. 1).

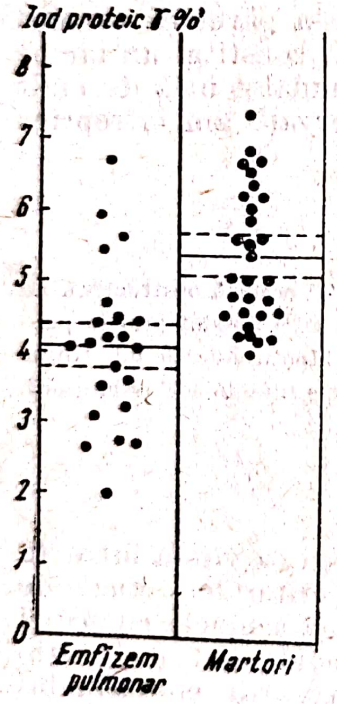


Fig. 1. — Distribuţia valorilor iodului proteic plasmatic în grupul de bolnavi cu emfizem pulmonar, faţă de un grup-martor.

Examenul clinic arată de asemenea în majoritatea cazurilor pilozitate facială extrem de redusă, absenţa pilozităţii tronculare, uneori a părului de pe membre, inserţie pubiană de tip feminin sau intermediar. Din punct de vedere funcţional, cu o singură excepţie (cazul 28), bolnavii recunosc un deficit orhitic, cu erecţii slabe şi ejaculare rapidă, pînă la impotenţă completă. Spermogramele efectuate în cîteva cazuri (de dr. M. Măicănescu) au arătat prezenţa unei oligoastenoteratospermii, cu aspecte de tip involutiv. Numai cinci dintre ei afirmă că deficitul a apărut în ultimii ani, la ceilalţi fiind vorba de vechi insuficienţe gonadice.

Studiul antropometric al acestui grup (fig. 2) confirmă existenţa unui plus ponderal de circa 20% peste greutatea medie de 65 kg normală pentru înălţimea medie de 169 cm a grupului studiat. Distanţa pubis — sol este mai mică decît media, iar perimetrele toracic, abdominal şi al bazinului sînt crescute. Diametrele biacromial şi bitrocanterian au fost de asemenea mai mari decît media. De menţionat că mulţi dintre bolnavi urmaseră cure prelungite de slăbire, cu reducerea uneori importantă a obezităţii.

DISCUŢIE

Datele noastre arată frecvenţa unui anumit tip constituţional şi, probabil, a unei anumite constituţii endocrine ca teren favorabil pentru apariţia şi evoluţia emfizemului pulmonar. Acest tip, care corespunde

tipului clasic picnic, credem că s-ar caracteriza din punct de vedere endocrin ca o insuficienţă tiroidiană moderată, cu discret hipercorticism metabolic şi insuficienţă orhitică.

Hipotiroidia clinică benignă a fost confirmată prin teste de laborator — iodemie la limita inferioară a normalului, cu multe valori subnormale şi iodocaptare scăzută.

Rezultatele nu pot fi interpretate ca o insuficienţă tiroidiană secundară insuficientei oxigenări a sîngelui arterial, aşa cum interpretează alţi autori tulburările funcţiei tiroidiene observate în unele pneumopatii cronice (3), (4), (5), deoarece numai patru bolnavi prezentau o saturare arterială subnormală. Anamneza şi aspectul morfologic al bolnavilor pledează pentru un teren endocrin hipotiroidian anterior bolii actuale.

Un grad moderat de hipercorticism este sugerat de caracterele depunerii ţesutului adipos, ca şi de corelaţia stabilită în literatură între emfizemul pulmonar şi hiperplazia suprarenală (12).

Deficitul gonadic reiese din anamneză, ca şi din datele clinice şi de laborator actuale. Acest deficit pare a fi secundar, deoarece impregnarea androgenă pubertară a scheletului este normală.

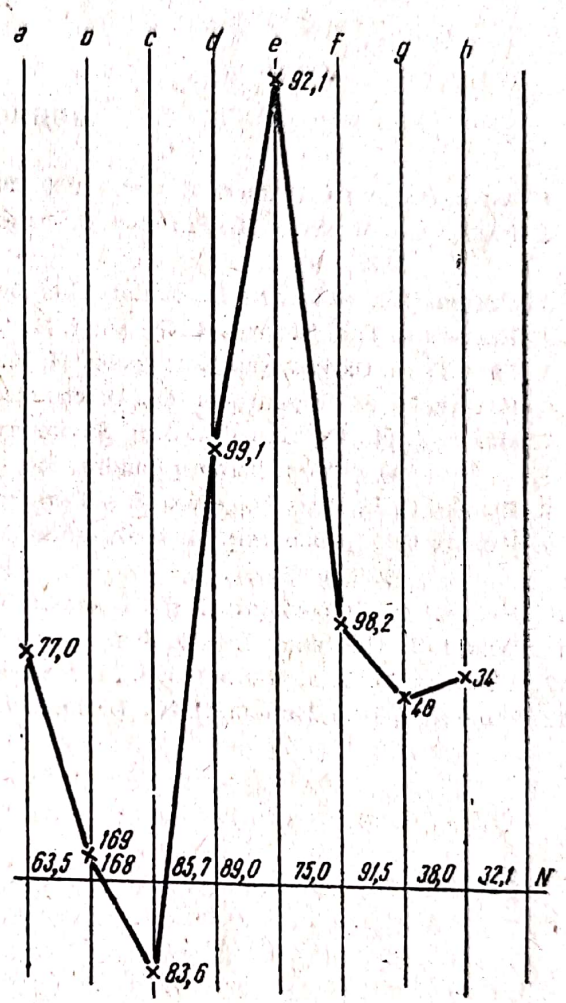


Fig. 2. — Morfograma grupului de bolnavi cu emfizem faţă de mediile la adulţi de aceeaşi înălţime : a) greutate (kg) ; b) înălţime (cm) ; c) pubis — sol (mc) ; d) perimetru toracic (cm) ; e) perimetru abdominal (cm) ; f) perimetrul bazinului (cm) ; g) diametru biacromial (cm) ; h) diametru bitrocanterian (cm).

Trebuie subliniat că, pe de o parte, hipotiroidia predispune la infecţii cronice pulmonare (6), (7), (9), pe de altă parte hipercorticismul şi insuficienţa tirogonadică experimentală duc la hipoanabolism proteic general şi la alterări importante ale ţesutului conjunctiv atît ale substanţei fundamentale, cît şi ale fibrelor (1), (2), (8), (10). Pe lîngă acestea, insuficienţa tiroidiană poate contribui la scăderea ventilaţiei pulmonare, deoarece s-a demonstrat că în hipotiroidie hipoventilaţia alveolară este obişnuită, fenomen la care contribuie mai ales scăderea eficienţei musculatuii toracice (11), (13).

Tulburările endocrine pot constitui factori favorizanţi pentru apariţia emfizemului pulmonar, peste aceştia suprapunîndu-se bineînţeles condiţii profesionale, fumatul etc.

Scanned with OKEN Scanner

Cunoaşterea acestor aspecte constituţionale predispozante pentru o anumită boală oferă sugestii pentru profilaxie, mai ales pentru cei supuşi la condiţii de mediu favorizante.

Institutul de medicină internă, Bucureşti

BIBLIOGRAFIE

1. Asboe-Hansen G., Amer. J. Med., 1959, **26**, *3*, 470.
2. Bălăceanu M., Stan M., Petrescu S. şi Ciovîrnache A., St. cerc. endocrinol., 1961, **12**, *3*, 353.
3. Charms B. L. a. Levine B., J. Lab. clin. Med., 1962, **60**, *5*, 866.
4. Ellison L. T. a. Ellison R. G., Amer. Rev. Resp. Dis., 1961, **84**, *2*, 179.
5. Frus Th. a. Ostergaard Kristensen H. P., Acta endocrin., 1961, **36**, *3*, 335.
6. Kluwe H. u. Farschidpur D., Dtsch. med. Wschr., 1963, **88**, *51*, 2 456.
7. Means J. H., De Groot L. J. a. Stanbury J. B., *The thyroid and its diseases*, vol. IV, New York-Toronto-Londra, Mc Graw Hill, 1963, p. 308.
8. Parhon C. I., Pitiş M., Stan M. şi Petrescu St., Gerontologia, 1962, *6*, 118.
9. Parhon C. I., Goldstein M. şi Milcu Şt.-M., *Manual de endocrinologie*, vol. II, Bucureşti, 1939, p. 212.
10. Velican C., Racoveanu C. şi Georgescu M., Rev. med. int., 1965.
11. Weg J. J., Calverly J. R. a. Johnson C., Arch. intern. Med., 1965, **115**, *3*, 302.
12. Williams M. Y. a. Mendel J. L., Dis. Chest., 1963, *44*, *3*, 303.
13. Wilson W. R. a. Bedell G. N., J. clin. Invest., 1960, **39**, *1*, 42.

Primit la 13 mai 1966

Scanned with OKEN Scanner

RELAȚII STRUCTURALE ÎNTRE FRAGMENTELE MOLECULARE OBȚINUTE PRIN CLIVAJUL ENZIMATIC AL γG-GLOBULINEI NORMALE ȘI UNELE GLOBULINE PATOLOGICE DE TIP G

DE

GH. STOICA, ȘT. BERCEANU, N. GINGOLD și P. GROZEA

615.373.3

Structura antigenică a γG-globulinei normale și a fragmentelor ei moleculare obținute prin clivaj tripsinic a fost studiată prin metode imunochimice, folosindu-se un mare număr de seruri imune : anti-IgG, anti-Fc, anti-Fab, anti-κ, anti-L și anti-Fd. Rezultatele au fost corelate cu cele obținute cu antiseruri anti-κ, anti-λ și anti-γ. Aceleași antiseruri, absorbite cu G-proteine înalt purificate, au fost folosite într-o metodă imunelectroforetică indirectă pentru studierea relațiilor structurale ale acestor paraproteine și subunități moleculare ale γG-globulinei normale.

Studiul structurii chimice a globulinei γG (IgG)* și al relațiilor ei structurale cu celelalte imunoglobuline — γA (IgA), γM (IgM)și γ-microglobulinele — a progresat mult în ultimii ani prin folosirea metodelor de caracterizare fizicoimunochimică a subunităților moleculare obținute prin clivaj enzimatic (2), (8) și reductiv (3), (7).

S-a arătat recent (5), (14) că IgG este un amestec de cel puțin două tipuri principale, antigenic diferite, de molecule : *molecule tip* κ (60%) și *molecule tip L* (30%). Fiecare moleculă este constituită foarte probabil din patru lanțuri polipeptidice (17) — două lanțuri *grele* (gr. mol. 50 000) și două lanțuri *ușoare* (gr. mol. 20 000) — ,care au putut fi separate prin *clivaj reductiv* (3), (4), (7). Toate moleculele γG au cîte două lanțuri grele, numite *lanțuri* γ (gamma), *identice* în privința structurii lor chimice și care determină specificitatea antigenică a globulinelor γG. Lanțurile ușoare *diferă* ca antigenicitate în raport cu tipul de molecule : moleculele κ au cîte două *lanțuri* κ (kappa), iar moleculele L cîte două *lanțuri* λ (lambda). Lanțurile κ și λ intră în constituția moleculelor și a celorlalte imunoglobuline (fiind deci elementul structural comun tuturor globulinelor sistemului γ).

Deoarece clivajul reductiv alterează configurația tridimensională a moleculelor (cu pierderea proprietăților biologice și antigenice) aranjamentul lanțurilor polipeptidice în moleculă și localizarea pe acestea a diferitelor proprietăți au fost deduse din studiul fragmentelor moleculare

* Nomenclatura folosită în această lucrare pentru desemnarea imunoglobulinelor și a subunităților lor moleculare este cea recent propusă de O.M.S. (Bull. Wld. Hlth. Org., 1964, *30*, 447).

Scanned with OKEN Scanner

obţinute prin *clivaj enzimatic*. Prin digestia parţială cu papaină (2), (16), au fost obţinute din moleculele IgG două fragmente principale cu proprietăţi fizicoimunochimice şi biologice diferite (2), (8): *fragmentul Fc* şi *fragmentul Fab*. Primul reprezintă numai o porţiune a lanţurilor γ, celălalt conţine lanţurile κ şi λ şi cealaltă porţiune, numită *fragmentul Fd*, a lanţurilor γ (7), (17). Rezultate asemănătoare au fost obţinute prin hidroliza cu tripsină (1), (21).

Prin aceleaşi metode au fost realizate progrese şi în cercetările privind relaţiile structurale dintre imunoglobulinele normale şi corespondentele lor patologice: *globulinele „monoclonale"*, *componenţii M* sau *„paraproteinele"* (4), (6), (9), (10), (12), (13), (15), (18), (19), (21), (23).

Au rămas însă multe probleme nerezolvate sau incomplet elucidate, dintre care vom menţiona numai pe cele care au constituit şi obiectul cercetărilor noastre din ultimii ani:

a) Dacă globulinele „monoclonale" sînt componenţi *real anormali* sau sînt rezultatul *sintezei excesive* a unui component proteic care normal este produs în concentraţii minime.

b) Dacă globulinele patologice sînt expresia malignizării unei singure sau a mai multor cloane celulare proteinoformatoare.

c) Dacă „paraproteinele" sînt specifice pentru bolile în care au fost semnalate iniţial şi în care sînt întîlnite cu o foarte mare frecvenţă sau pot fi puse în evidenţă şi în alte boli maligne.

Rezolvarea deplină a acestor probleme necesită cunoaşterea structurii primare (a secvenţei aminoacizilor în lanţurile polipeptidice constitutive) a moleculelor proteice respective. Însă nici structura primară a imunoglobulinelor normale, nici cea a paraproteinelor nu este cunoscută; mai mult, probabil că nici metodele care au fost deja folosite pentru elucidarea structurii primare a unor molecule proteice mici nu sînt potrivite pentru studiul unor molecule cu greutate moleculară între 160 000 şi 1 000 000.

De aceea, în cercetările noastre am urmărit elucidarea structurii antigenice a proteinelor sus-menţionate, bazîndu-ne pe următorul raţionament. Este stabilit că structura antigenică a unei proteine este expresia (atributul) configuraţiei sale tridimensionale, care, în foarte mare măsură — dacă nu în totalitate —, este dependentă de structura primară. Studiul structurii antigenice a imunoglobulinelor normale şi al modificărilor eventuale ale acesteia în cazul paraproteinelor ar putea deci furniza informaţii asupra structurii primare a acestor proteine şi ar permite rezolvarea, măcar parţială, a problemelor sus-menţionate.

În lucrarea de faţă sînt prezentate, rezumativ, cîteva din rezultatele mai importante obţinute în cercetările noastre asupra structurii antigenice a γG-globulinei normale şi a relaţiilor ei structurale cu G-paraproteinele şi proteinele Bence Jones; dintre aceste rezultate, unele au fost prezentate mai detaliat în lucrări anterioare (11), (20), (21), (22), (23).

I. STRUCTURA ANTIGENICĂ A γG-GLOBULINEI NORMALE ŞI A FRAGMENTELOR EI MOLECULARE OBŢINUTE PRIN CLIVAJ ENZIMATIC

γG-globulina a fost separată din seruri normale prin cromatografie pe DEAE—Sephadex şi apoi pe CM—Sephadex, sau prin cromatografie combinată cu electroforeza preparativă în gel de agar. γG-globulina astfel

obţinută — de puritate imunochimică, testată prin imunodifuzie şi imunoelectroforeză—a fost digerată cu tripsină cristalizată. Produsul de digestie enzimatică sau fracţiuni ale acestuia izolate prin electroforeză preparativă şi/sau cromatografie au fost studiate — prin difuzie în gel de agar şi imunoelectroforeză — cu ajutorul unui mare număr (peste 80) de seruri imune de iepure, de specificităţi diferite : anti-IgG, anti-Fc, anti-Fab, anti-K, anti-L şi anti-Fd. Rezultatele obţinute cu aceste antiseruri au fost corelate cu cele furnizate de studii cu antiseruri conţinînd anticorpi faţă de determinanţii antigenici de pe lanţurile polipeptidice γ, $\varkappa$ (kappa) şi λ (lambda) ale moleculei γG.

Dintre rezultatele obţinute (20), (22), menţionăm următoarele :

a) Eterogenitatea antigenică a fragmentului Fc, considerat de alţi autori (1), (2) ca avînd un singur determinant antigenic. Studiul imunoelectroforetic, combinat cu imunodifuzia Ouchterlony, ne-a permis să evidenţiem, cu ajutorul antiserurilor anti-Fc şi anti-γ, cel puţin doi (sau două grupe de) determinanţi antigenici.

b) Eterogenitatea antigenică a fragmentului Fab, ţinînd în special — dacă nu chiar exclusiv — de eterogenitatea antigenică a fragmentului Fd.

c) Unele aspecte imunochimice (în special dedublarea fragmentelor Fc şi Fd şi relaţiile antigenice dintre acestea), evidenţiate de unele antiseruri conţinînd anticorpi numai faţă de determinanţii lanţului polipeptidic γ, pledează puternic în favorizarea existenţei a patru lanţuri polipeptidice, faţă de numai două, cum susţin alţi autori (7), (17) ; ele sugerează de asemenea că fragmentul Fd ar reprezenta o subunitate structurală reală a moleculei γG.

d) Prin folosirea antiserurilor strict specifice anti-K şi anti-L, s-au putut realiza identificarea precisă şi localizarea determinanţilor K şi L ; mai mult, a fost demonstrată existenţa în populaţia moleculară a IgG cel puţin încă unui tip de molecule, care nu au nici determinanţii K, nici L.

Aceste rezultate constituie, după părerea noastră, un aport important la cunoaşterea structurii moleculare a γG-globulinei normale şi a anticorpilor şi credem că vor trebui avute în vedere în formularea teoriilor privind sinteza acestor proteine.

II. RELAŢII STRUCTURALE ÎNTRE γG-GLOBULINA NORMALĂ ŞI „PARAPROTEINELE' DE TIP G ŞI BENCE JONES

Metodele folosite pentru izolarea, purificarea şi caracterizarea electroforetică şi imunochimică a paraproteinelor din ser şi urină sînt prezentate, schematic, în figura 1. Paraproteine de tip GK şi GL şi proteine Bence Jones a fost comparate, în privinţa structurii lor antigenice, cu γG-globulina normală şi fragmentele Fc, Fab şi Fd ale acesteia. „Revelarea" imunologică a fost efectuată cu antiserurile menţionate mai sus, ca atare şi după absorbţia cu paraproteinele purificate. A fost folosită în special o metodă imunoelectroforetică indirectă : γG-globulina normală clivată cu tripsină a fost „revelată" cu antiseruri de specificităţi diferite, absorbite cu paraproteina (purificată) de studiat. Teoretic, paraproteina absoarbe anticorpii care corespund determinanţilor săi antigenici, astfel încît structura antigenică pusă în evidenţă de antiserul absorbit corespunde determinanţilor

antigenici ai γG-globulinei normale, care nu există pe paraproteina folosită pentru absorbţie.

Dintre rezultatele astfel obţinute (20), (23) menţionăm următoarele:

a) Există diferenţe de structură antigenică între γG-globulina normală şi paraproteinele de tip G; aceste diferenţe sînt localizate la nivelul

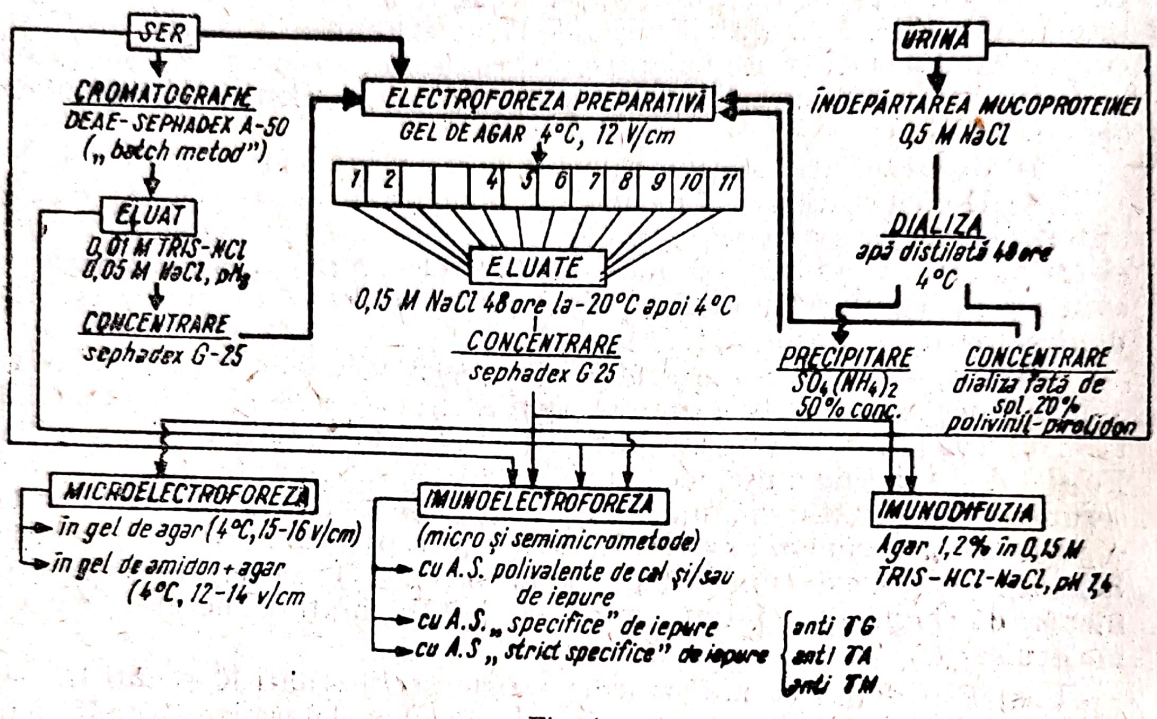


Fig. 1

lanţului polipeptidic γ (mai precis, porţiunea Fd a acestuia) şi diferă de la o paraproteină la alta.

b) În toate paraproteinele de tip G studiate au fost identificaţi determinanţii antigenici ai fragmentului Fc obţinut din γG-normală.

c) Au fost identificate paraproteine indistincte, ca structură antigenică, de paraproteinele de tip G din mielomul multiplu, în alte afecţiuni maligne ale sistemului limforeticuloplasmocitar (leucemie limfatică cronică, limfosarcom etc.) (11).

d) Existenţa în serul aceluiaşi bolnav a două paraproteine de tipuri imunologice diferite; de asemenea, cazuri de proteine Bence Jones cu cel puţin doi determinanţi antigenici diferiţi.

Aceste rezultate nu ne permit să afirmăm dacă paraproteinele sînt expresia malignizării unei singure sau a mai multor cloane celulare proteinoformatoare. Ele însă sugerează puternic că specificitatea antigenică individuală (13), (19) a paraproteinelor de tip G ar putea fi rezultatul unui aranjament modificat tridimensional al unor lanţuri polipeptidice foarte asemănătoare — dacă nu identice — în structura lor primară cu cele ale γG-globulinei normale. Mai mult, că în cazul existenţei mai multor cloane celulare patologice, acestea ar putea deriva dintr-o singură cloană malignizată iniţială.

Institutul de medicină internă,
Bucureşti

BIBLIOGRAFIE

1. Burtin P., în *Protides of the Biological Fluids*, Amsterdam, Elsevier Publ., 1961, p. 119, şi 1962, p. 292.
2. Edelman G. M., Heremans J. F., Heremans M. T. a. Kunkel H. G., J. exp. Med., 1960, *112*, 203.
3. Edelman G. M. a. Poulik M. D., J. exp. Med., 1961, *113*, 861.
4. Edelman G. M., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1961, *101*, 246.
5. Fahey J. L., J. Immunol., 1963, *91*, 438.
6. Fahey J. L. a. Solomon A., J. clin. Invest., 1963, *42*, 811.
7. Fleischman J. B., Pain R. H. a. Porter R. R., Arch. Biochem. Biophys., 1962, Suppl. 1, 174.
8. Franklin E. C., J. clin. Invest., 1960, *39*, 1 933.
9. Franklin E. C. a. Stanwoth D. R., J. exp. Med., 1961, *114*, 521.
10. Frangione B. a. Franklin E. C., J. exp. Med., 1965, *122*, 1.
11. Gingold N. et Stoica Gh., X^{e} Congrès Soc. Europ. Hémat., Strasbourg, 1965, 401.
12. Grey H. M. a. Kunkel H. G., J. exp. Med., 1964, *120*, 253.
13. Korngold L., J. nat. Cancer Inst., 1963, *30*, 553.
14. Mannik M. a. Kunkel H. G., J. exp. Med., 1963, *117*, 213.
15. Migita S. a. Putnam F. W., J. exp. Med,. 1963, *117*, 81.
16. Porter R. R., Biochem. J., 1959, *73*, 119.
17. Porter R. R., în *Basic Problems of Neoplastic Disease*, New York, Ed. by A. Gellhorn and E. Hirschberg, Columbia University Press, 1962, p. 117.
18. Putnam F. W., Biochim. biophys. Acta, 1962, *63*, 539.
19. Seligmann M. et all., *IV-th Int. Symposium on Immunopathology*, Monaco, 1965.
20. Stoica Gh., Simpoz. „Biochimia cancerului", Iaşi, 1964.
21. Stoica Gh. a. Grozea P., *Abstracts X-th Congress Intern. Soc. Haemat.*, Stockholm, Ljunglöfs Litografiska AB, 1964, D :40.
22. Stoica Gh., *X-e Congrès Soc. Europ. Hématol.*, Strasbourg, 1965, 90.
23. Stoica Gh., Berceanu St., Gingold N. et Gociu M., *X-e Congrès Soc. Europ. Hématol.*, Strasbourg, 1965, p. 88.

Primit la 7 mai 1966

Scanned with OKEN Scanner

HISTOCHIMIA MUCOPOLIZAHARIDELOR ACIDE ÎN LEZIUNI INCIPIENTE DE ATEROSCLEROZĂ

DE

C. VELICAN şi SORINA RADU*

616.13—002.2—001—091.8

Plăcile de aterom apar:

1) În straturile profunde ale intimei, în zonele din afara perimetrului de difuzie al mucopolizaharidelor acide de tip heparinic, sintetizate de celulele endoteliale;

2) În straturile superficiale ale intimei, în zonele unde nu pot fi evidenţiate histochimic mucopolizaharide acide de tip heparinic, sintetizate de celulele endoteliale.

Formarea de tromboze pare favorizată de:

1) inhibiţia funcţională prelungită a sintezei de mucopolizaharide acide de tip heparinic de către celulele endoteliale;

2) alterări ale endoteliului, consecutive progresiei ateroamelor profunde.

Pe baza acestor observaţii, autorii consideră că există o strînsă interdependenţă între cantitatea şi perimetrul de difuzie al mucopolizaharidelor acide, sintetizate de celulele endoteliale şi morfogeneza aterosclerozei.

★

Recent am evidenţiat o alternanţă topografică a acumulărilor de mucopolizaharide acide în intima aparent normală a aortei şi arterelor coronare, exteriorizată prin următoarea succesiune:

1) acumulare endotelială;
2) acumulare subendotelială;
3) acumulare în treimea sau jumătatea internă a intimei;
4) acumulare în toată grosimea intimei.

Pe baza acestor observaţii am emis ipoteza existenţei unui ciclu funcţional în sinteza mucopolizaharidelor acide de către celulele endoteliale. El ar începe cu concentrarea intracelulară a acestor substanţe şi s-ar sfîrşi cu difuzarea şi acumularea lor în straturi tot mai profunde ale intimei. Alternanţa zonelor de sinteză şi a zonelor de difuzare şi acumulare pe teritorii de dimensiuni apropiate ne-a sugerat ideea existenţei unei „segmentări" în metabolismul peretelui arterial (18).

În continuarea investigaţiilor, am cercetat aspectul acestor „segmentări" şi la vasele cu leziuni incipiente de ateroscleroză.

---

* Asistentă tehnică: Victoria Olinescu.

ST. CERC. MED. INT., 1966, T. 7, NR. 5, P. 539—541.

Scanned with OKEN Scanner

MATERIAL ŞI METODĂ

Observaţiile se referă la 37 de aorte şi 45 de cupluri de coronare (dreaptă şi stîngă). Vasele au fost secţionate atît paralel, cît şi perpendicular cu axul longitudinal. Tehnicile de histochimie utilizate au fost prezentate în lucrări anterioare (19), (20).

REZULTATE

În fragmentele de vase aterosclerotice am întîlnit frecvent (72%) intricarea celor patru aspecte „segmentare" descrise la normal. În aceste fragmente de vase, sinteza, difuzarea şi acumularea mucopolizaharidelor endoteliale au un aspect omogen de-a lungul dimensiunilor a trei-patru „segmente". Intricarea sintezei cu difuzare şi acumulare apare ca aspect dominant în toate intimele îngroşate, în toate plăcile fibroase, în toate stadiile incipiente ale dezvoltării ateroamelor profunde.

Atîta timp cît se păstrează acumulări de mucopolizaharide acide în endotelii şi în zona subendotelială, nu am constatat prezenţa trombozelor. De asemenea, atîta timp cît există o difuzare masivă a acestor substanţe în grosimea intimei, ateromul a apărut profund, în afara zonei de difuzare.

Un al doilea aspect, întîlnit mult mai rar, se caracterizează prin absenţa histochimică a mucopolizaharidelor acide în endotelii şi zona subendotelială. Acest aspect se întinde pe lungimi de aproximativ 1 mm, corespunzînd dimensiunilor „segmentelor" descrise la normal.

În teritorii cu absenţa sintezei endoteliale a mucopolizaharidelor acide, apar variate aspecte de formare a trombusurilor şi de încorporare subendotelială a aglomerărilor de fibrină şi hematii. Ulterior pot fi evidenţiate acumulări de lipide cu formare de aterom superficial. Acest proces se întîlneşte mult mai frecvent în coronara stîngă (circa 16%) în comparaţie cu coronara dreaptă (circa 4%) şi aortă (circa (3%).

DISCUŢIA OBSERVAŢIILOR

S-au publicat în literatura de specialitate cercetări numeroase de histochimie şi mai ales de biochimie, în care s-a investigat rolul mucopolizaharidelor în patogenia aterosclericzei (16). Rezultatele lor nu pot fi prezentate în spaţiul limitat al acestei note. Menţionăm numai că ele se referă la variaţii cantitative ale mucopolizaharidelor acide (2), (7), (9), (10), (13), (14), (15), (17), la acţiunea farmacodinamică a acestor substanţe (1), (5), (6), (8), (11), (12), (21), la posibilitatea formării de legături stabile mucopolizaharido-lipidice (3), (4).

Cercetările noastre pun în discuţie un aspect nou al problemei. Cu tot caracterul static al observaţiilor făcute pe material uman, rezultă cu suficientă claritate că rolul cel mai important îl au variaţiile cantitative şi topografice ale mucopolizaharidelor acide sintetizate de celulele endoteliale. Acumularea lor în endotelii şi în zona subendotelială pare a constitui un factor necesar în împiedicarea formării trombozelor şi dezvoltării ateroamelor superficiale. Difuzarea şi acumularea lor în grosimea intimei pare a constitui un factor necesar în împiedicarea apariţiei ateroamelor profunde. Am arătat în lucrări anterioare (18), (21) că aceste mucopolizaharide de origine endotelială au particularităţile histochimice ale substanţelor de tip

heparinic. Farmacodinamic s-au evidenţiat efecte anticoagulante, clarificatoare asupra serului lipemic şi de stimulare a transportului lipidelor prin ţesuturi (16). Aceste proprietăţi le conferă un rol antiaterogenic.

Aşa se poate explica absenţa acumulărilor de lipide în perimetrul de difuzie al mucopolizaharidelor acide sintetizate de endoteliu, precum şi absenţa trombozelor în stadiile incipiente de formare a ateroamelor profunde. Aşa se poate explica apariţia de tromboze şi de ateroame superficiale în „segmentele" la care nu am mai putut evidenţia histochimic sinteza mucopolizaharidelor acide endoteliale.

În lumina rezultatelor cercetărilor noastre, apariţia ateroamelor ar fi favorizată de două grupe de factori care împiedică acţiunea farmacodinamică a mucopolizaharidelor acide sintetizate de endotelii :

1) factori care produc inhibarea funcţională segmentară a acestor celule în direcţia sintetizării substanţelor de tip heparinic ;

2) factori ce produc îngroşarea excesivă a intimei, cu dezvoltarea subendotelială a unei zone de intensă activitate fibroblastică. Fibroblaştii sintetizează în special condroitin sulfaţi A şi C, acid hialuronic, colagen, precum şi alţi produşi necesari fibrilogenezei. Aceste substanţe nu au acţiune anticoagulantă, clarificatoare a serului lipemic şi nu potenţiază transportul lipidelor prin peretele vascular. Acumulate în mare cantitate şi legate în texturi fibrilare colagene, reticulinice şi elastice, creează un baraj în calea difuzării mucopolizaharidelor acide de tip heparinic, sintetizate de endoteliu.

Laboratorul de anatomie patologică şi histochimie,
Institutul de medicină internă,
Bucureşti

BIBLIOGRAFIE

1. Berenson G., Circulation Research, 1959, **7**, 889.
2. Bertelson S., Geront., 1962, **17**, 24.
3. Gerö S., Gergely J., Devenyi T., Jakab L., Sezkely J., Virag S., Nature, 1960, **187**, 152.
4. Gerö S., Gergely J., Devenyi T., Jakab L., Sezkely J. a. Virag S., J. Atherosclerosis Res., 1961, **1**, 67.
5. Gore I. R. A. a. Larkey B. I., J. Lab. clin. Med., 1960, **56**, 839.
6. Grossman B. a. Dorfman A., Pediatrics, 1957, **20**, 506.
7. Kirk J., *The Arterial Wall* (sub redacţia lui Lansing), Baltimore, William and Wilkins, 1959,
8. Kirk J., Circulation, 1959, **20**, 957.
9. Kirk J. a. Dyrbye M., J. Geront., 1956, **11**, 273.
10. Kirk J. a. Dyrbye M., J. Geront., 1957, **12**, 23.
11. Korn E., J. biol. Chem., 1955, **215**, 1.
12. Meyer K., Polysaccharides in Biology, 1958, **4**, 101.
13. Noble N., Boucek R., Kao K. a. Partin H., Fed. Proc., 1956, **15**, 463.
14. Noble N., Boucek R. a. Kao K., Circulation, 1957, **15**, 366.
15. Parnis B., Clerici E., Experientia, 1957, **13**, 351.
16. Picard J., Arch. Mal. Cœur (Rev. d'Athérosclérose), 1962, supp. **3**, 2.
17. Schonebeck L., Werber U., Voigt K. D., J. Atherosclerosis Res., 1962, **2**, 332.
18. Velican C., Rev. Roum. Méd. Int., 1965, **2**.
19. Velican C. a. Velican D., Fed. Proc. (Transl. supp.), 1964, **23**, 572.
20. Velican C., Velican D. şi Carp N., *Histochimia şi fiziopatologia mucopolizaharidelor*, Bucureşti, Edit. Acad. R.P.R., 1963.
21. Velican C. et Radu S., Rev. Roum. Méd. Int., 1965, **2**, 161.

Primit la 5 mai 1966

Scanned with OKEN Scanner

CONTRIBUȚII LA STUDIUL ACTIVITĂȚII ENZIMATICE A LEUCOCITULUI LEUCOZIC

DE

MARCELA ZAMFIRESCU-GHEORGHIU, C. VLĂDESCU, IOANA RĂILEANU, ȘT. BERCEANU, EUGENIA MIHĂILESCU și D. MICU

616—006.446 : 616—008.831

Studiind unele enzime oxidative leucocitare în leucoza acută, mieloleucoza cronică, limfoleucoza cronică și afecțiuni diverse, autorii observă o scădere a activității glucozo-6-fosfatdehidrogenazei în citolozatul leucocitelor de leucoză acută și mai rar în mieloleucoza cronică, precum și variate grade de intensitate ale reacțiilor topochimice pentru lacticodehidrogenază, succindehidrogenază și glucozo-6-fosfatdehidrogenază în elementele celulare din frotiuri de sînge, măduvă și culturi de măduvă și ganglioni provenite de la cazurile studiate.

Investigația enzimologică, completată cu date de citogenetică și citochimie cantitativă, constituie în prezent o orientare esențială în cercetarea aspectelor spinoase ale etiopatogeniei proceselor leucozice, procese proliferative de tip special, cu producere de celule imature, care încarcă necontrolat, cu constituenți citoplasmatici de celulă matură (10), (11).

Datele existente sînt în bună parte contradictorii, chiar cele referitoare la caracterele metabolice fundamentale ale leucocitului normal și leucozic: glicoliza aerobă — caracter de celulă tumorală după Warburg — în granulocitul normal, existența a două tipuri metabolice de leucocite: starea de hiper- sau hipoactivitate a leucocitului leucozic, creșterea sau scăderea rezervelor de glicogen, concomitent cu diminuarea activității enzimelor sintezei respective (1), (3), (10), (12), (15), (18), (19).

Investigarea activităților enzimatice a fost realizată atît pe calea studierii proceselor metabolice globale — glicoliză, respirație, capacitate reducătoare, proteoliză —, cît și prin cercetarea unor sisteme enzimatice afectate anumitor procese — sinteza acidului tetrahidrofolic (6), sinteza glicogenului (10), (15) — sau prin urmărirea, izolat, a uneia sau mai multor enzime din sfere metabolice diferite. Dintre acestea din urmă s-au impus cu valoare diagnostică diferențială, pentru mieloleucoza cronică, scăderea sau absența fosfatazei alcaline granulocitare (asociată cu defect genetic al cromozomului pH = 21), precum și, mai recent, creșterea activității esterazice nespecifice în forma monocitară a leucozei acute (8). În cercetarea fenomenului de rezistență la citostatice, unii dintre noi au semnalat, ca o particularitate de pronostic sever, prezența peroxidazelor și oxidazelor fixe în celulele nediferențiate, care dominau tabloul morfologic (11).

Asistență tehnică: Stela Nițescu și Florica Tudor.

În prezent, cercetările noastre privesc investigarea a trei activităţi enzimatice fundamentale, oxidative, din trei compartimente diferite, şi anume : *glucozo-6-fosfatdehidrogenaza* (Gl_6PDH), NADP* -dependentă, cu mare probabilitate enzimă citoplasmatică, după Pearse, mitocondrială, (şuntul pentozic) ; *lacticodehidrogenaza* (LDH), NAD-dependentă, enzimă citoplasmatică (glicoliză anaerobă) ; *succindehidrogenaza*, mai precis sistem succindehidrogenazic (SDH), exponent al activităţii energetice mitocondriale (ciclul Krebs).

MATERIAL ŞI METODĂ

Cercetările enzimatice întreprinse au fost urmărite pe material provenit de la următoarele categorii de afecţiuni : leucoza acută (17 cazuri), forme clinice severe cu predominanţa elementelor blastice ; mieloleucoză cronică (5 cazuri) cu hiperplazie medulară caracteristică ; limfoleucoză cronică (14 cazuri), cu hiperplazie şi metaplazie limfatică medulară, cu 92—99% limfocite în periferie ; afecţiuni diverse (10 cazuri) constituind lotul de comparaţie (ulcer duodenal, adenopatii inflamatorii tbc, plasmocitom, anemie Biermer, boala Hodgkin).

În cercetările enzimate s-a folosit : a) pentru dozarea activităţii Gl_6PDH citolozat de leucocite din suspensii cu predominenţa de tip celular, avînd un număr de elemente $> 10\,000/mm^3$ preparat după metoda Löhr şi Waller (9) ; b) pentru reacţiile topochimice ale Gl_6PDH, LDH şi SDH, frotiuri de sînge medular şi periferic, precum şi material prelevat din culturi de măduvă osoasă şi ganglion realizată după metoda cu explant, pe lamele de sticlă în tuburi tip Osgood, pe mediul sintetic 199, modificat de Institutul Dr. Cantacuzino, adiţionat 20% cu ser uman şi cu antibiotice ; culturile au fost urmărite la intervale de : 2, 6, 7, 9, 12, 13 şi 20 zile.

Pentru dozarea glucozo-6-PDH s-a aplicat metoda optică Löhr şi Waller (9) utilizînd NADP (NBC) şi Gl_6 fosfat sare de sodiu, preparată din sarea de bariu (Serva), cu citire în U.V. la 340 mμ, la spectrofotometrul Cf_4DR-Optica Milano, rezultatele fiind exprimate în unităţi Wroblewski ; valorile normale pentru populaţiile granulocitare $= 19000 \pm 6800$ iar pentru cele limfocitare 6900 ± 450.

Pentru reacţiile topochimice mediul de incubaţie folosit a fost alcătuit în *principiu* din : substratul specific, coenzima respectivă (NAD-LDH şi NADP—Gl_6PDH), tampon (fosfatic pH 7 pentru LDH, pH 7, 2 pentru SDH tampon-tris pH 7,3 pentru GlPDH), sare de tetrazoliu (nitro-BT-III şi uneori MTT-Co). Sediul activităţii enzimatice este indicat de depozitele de formazan albastru (Nitro-BT) sau negru-albăstrui (MTT-Co). În *amănunt*, am aplicat pentru Gl_6-PDH metoda indicată de Turchini (16) cu mediul alcătuit după Ogata-Mori, Wegmann şi Gerzeli ; pentru LDH metoda Scarpeli-Hess (9) iar pentru SDH metoda Nachlas şi col (9) cu modificarea adecvată pentru frotiuri, după (14), preparatele fiind fixate timp de 30 sec în acetonă 60% (14). Reacţiile pentru LDH şi SDH au fost executate fără fenazin-metosulfat sau menadion, ca acceptor intermediar de electroni.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Gl-6-PDG a fost dozată numai în 18 cazuri de leucoze, valorile fiind scăzute în toatecele 8 cazuri de leucoză acută (1 000—13 000 unităţi W) şi în 3 din 4 cazuri de mieloleucoză cronică ; în limfoleucoza cronică (6 cazuri), dată fiind predominanţa limfocitară în populaţia celulară şi apropierea valorilor

* NADP = Nicotinamidadenin dinucleotid fosfat.
NAD = Nicotinamidadenin dinucleotid.

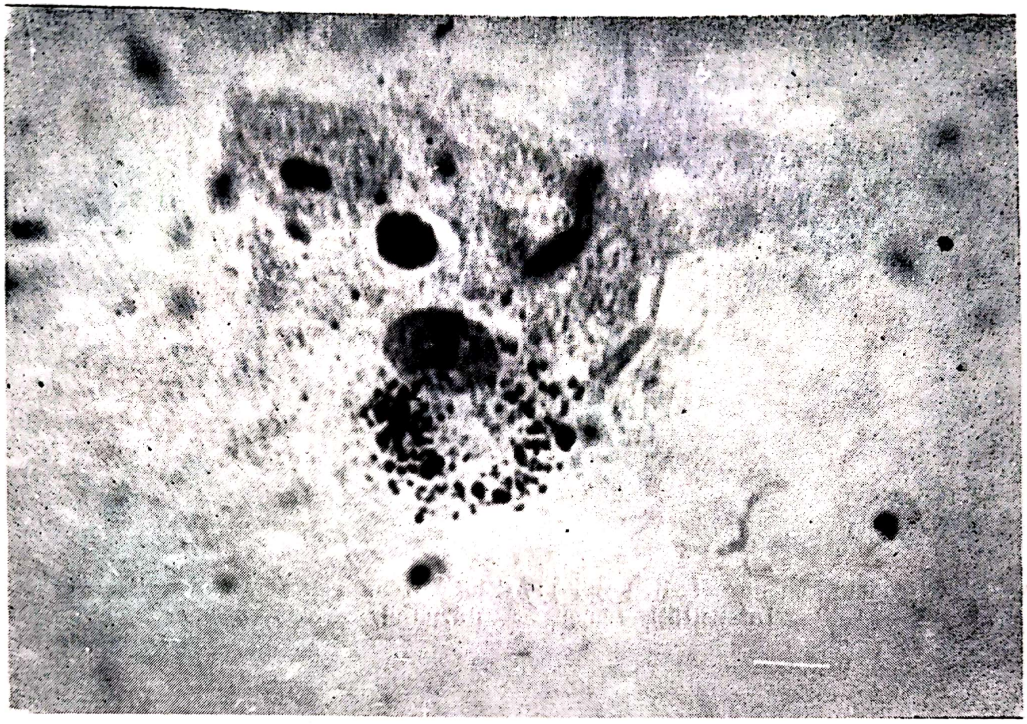


Fig. 1. — Glucozo-6-fosfatdehidrogenaza (Nitro B.T.): Celulă tip epitelial, activitatea (++). Cultură măduvă osoasă, limfoleucoză cronică 9 zile. × 630.

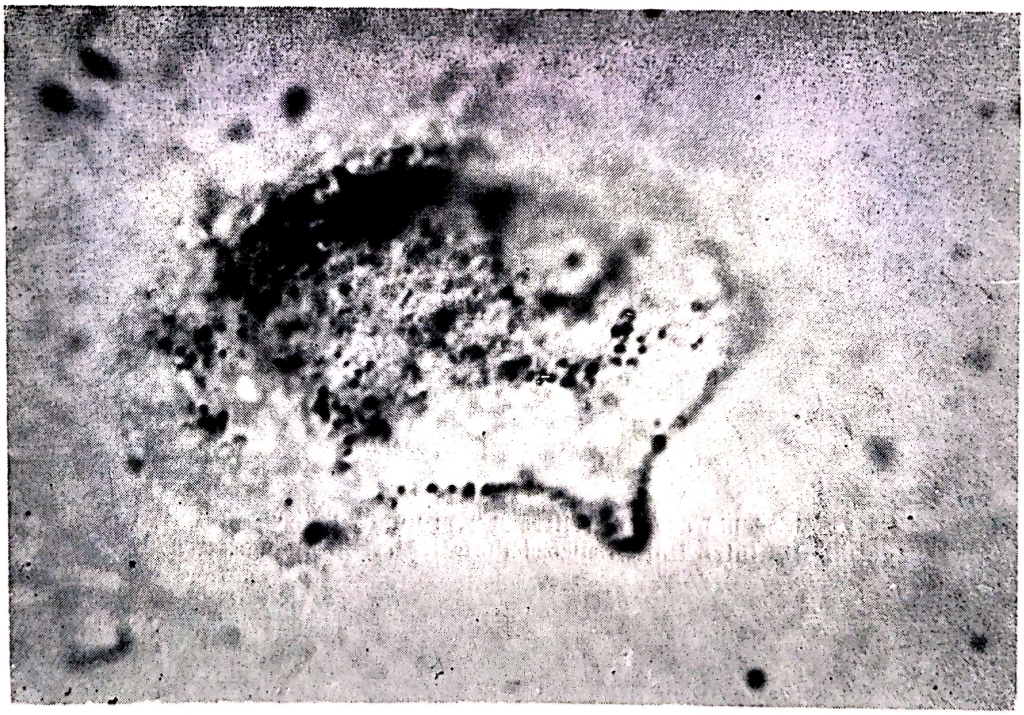


Fig. 2. — Glucozo-6-fosfatdehidrogenază (Nitro B.T.): Celulă tip macrofag gigant, activitate (+). Cultură măduvă osoasă, limfoleucoză cronică 12 zile. × 630.

Scanned with OKEN Scanner

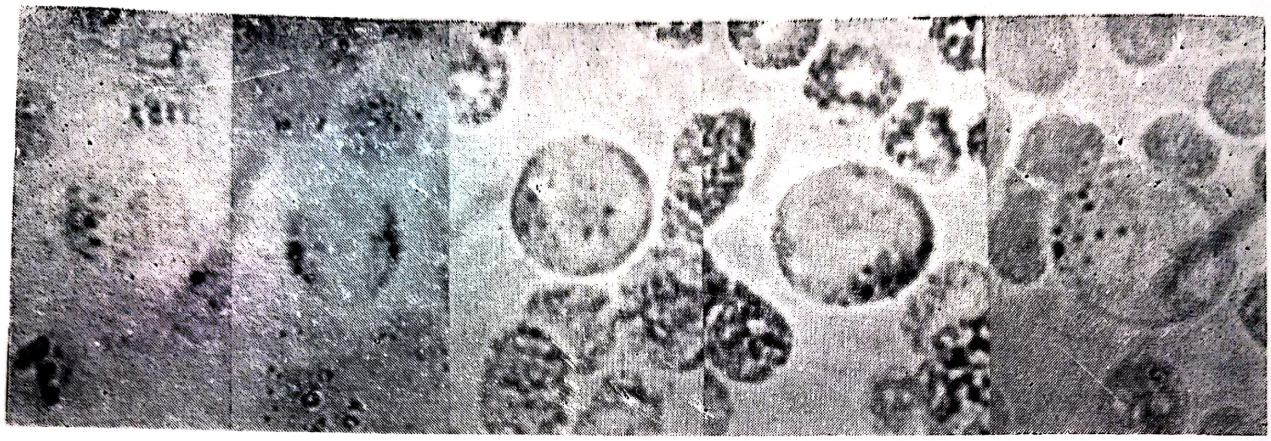


Fig. 3. — Lacticodehidrogenaza (Nitro B.T.): Celule tinere cu activitate LDH de diferite intensităţi. Leucoză acută, singe. × 370.

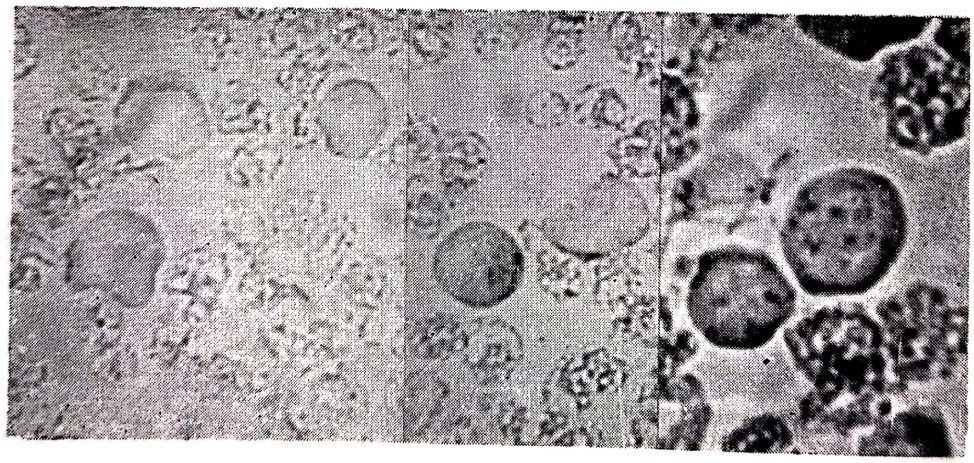


Fig. 4.—Lacticodehidrogenaza (Nitro B.T.); Limfocite cu activitate LDH de diferite intensităţi. Leucoză limfatică cronică, singe. × 370.

Scanned with OKEN Scanner

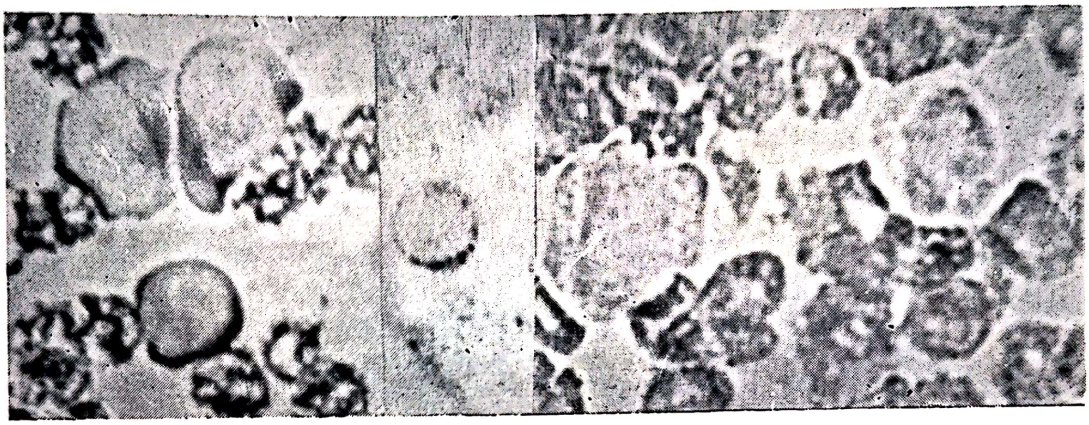


Fig. 5. — Succindehidrogenaza (Nitro B.T.): Celule reticulohistiocitare cu activitate SDH (+ → ++),. Celulă blastică mică, activitate (++). Metamielocit cu activitate SDH (+). Leucoză mieloidă cronică, măduvă hematogenă. × 370.

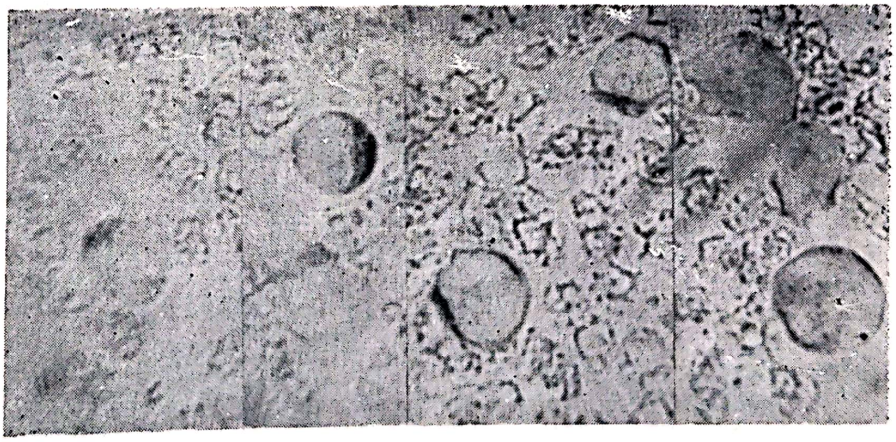


Fig. 6. — Succindehidrogenaza (Nitro B.T.): Limfocite cu activitate SDH (+). Leucoză limfatică, cronică sînge. × 370.

Scanned with OKEN Scanner

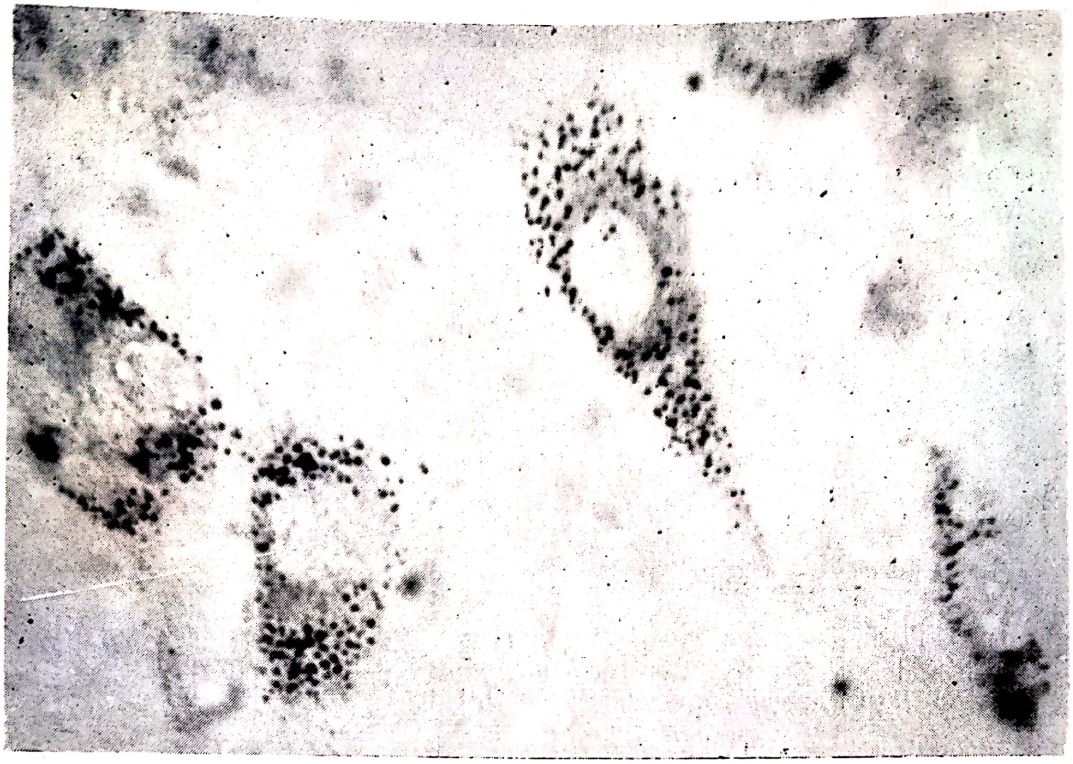


Fig. 7. — Lacticodehidrogenaza (Nitro B.T.): Două celule de tip epitelial, activitate (+++) cu respectarea zonei centrocelulare. Două celule tip fibroblastic, activitate (++). Cultură măduvă osoasă limfoleucoză cronică 2 zile. × 420.

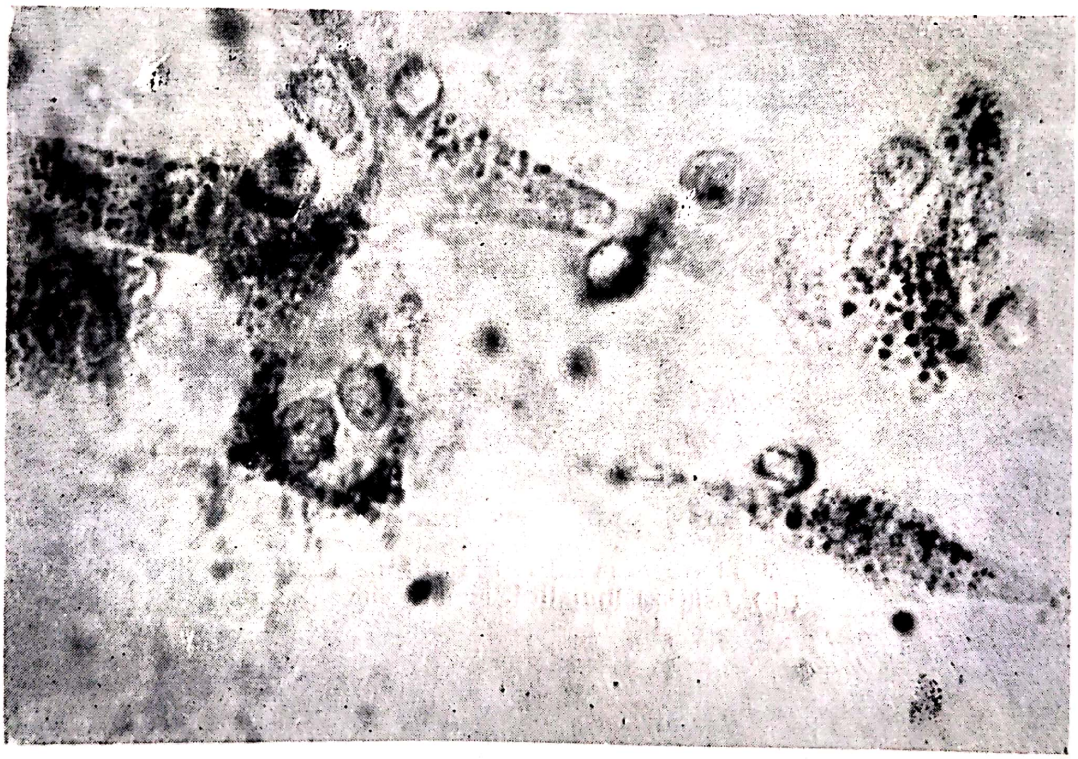


Fig. 8. — Succindehidrogenaza (Nitro B.T.): Celule de tip epitelial, activitate (++) şi (+++) cu respectarea zonei centrocelulare şi a nucleelor. Peripoleză cu limfocite, activitate (+). Cultură ganglion boală Hodgkin 7 zile. × 420.

Scanned with OKEN Scanner

de acelea ale limfocitului normal, variaţiile nu sînt semnificative. Scăderea observată în leucoza acută concordă cu grupul de fapte care indică deprimarea proceselor energetice ale leucocitului leucozic (3), (17), (18). Scăderea activităţii Gl-6-PDH implică tulburări în geneza $NADPH_2$, a sintezei pentozelor şi deci a acizilor nucleici, a sintezei grăsimilor şi dezechilibrul în mecanismele de control şi reglare funcţională a materialelor coenzimatice a majorităţii dehidrogenazelor, creşterea NAD (5) şi a transhidrogenazei TD fiind de asemenea semnalată în leucocitul leucozic. În leucocitul normal — după Beck — mai puţin de 10% din glucoză este degradată pe această cale : procentul creşte însă în celulele leucemice, fapt corelat prin mecanisme de retrorelaţie cu scăderea constantă a activităţii hexochinazei şi deprimarea consecutivă a glicolizei anaerobe (3). Cu toată extinderea procentuală a căii metabolice a şuntului pentozic, populaţia leucocitară leucozică în ansamblu, prezintă însă un deficit în acest sector, datorită probabil disproporţiei numerice între celulele enzim-pozitive şi enzim-negative şi între gradele de intensitate ale activităţilor individuale.

Reacţia topochimică practicată pe frotiuri indică prezenţa activităţii enzimatice în neutrofil şi limfocit, dar nu permite încă aprecieri de grad, intensitate şi frecvenţă, similare celor obţinute de Balogh pe material nefixat examinat în contrast de fază (2).

Din materialul studiat în culturi s-au obţinut pînă în prezent reacţii de intensitate ridicată ale Gl-6-PDH în culturi de măduvă osoasă (fig. 1 şi 2), ganglion limfatic de limfoleucoză cronică şi mai ales în lotul de comparaţie în ganglionul de boală Hodgkin (în blaşti, celule de tip epitelial, de tip fibroblastic, macrofagic şi limfocit) la intervale de 2, 4, 7, 9, 12, 13 şi 20 zile de cultură.

Din aplicarea celorlalte două reacţii topochimice au rezultat unele date care merită a fi subliniate. Pe *frotiuri* de măduvă şi sînge periferic, reacţia pentru LDH apare pozitivă, cu diferite grade de intensitate (fig. 3 şi 4), în special în celulele blastice şi limfocite, şi mai puţin concludent în granulocitul matur segmentat, în concordanţă cu unele date din literatură şi în discordanţă cu unele date din biochimie (12), (14). Prezenţa SDH se notează în special în celulele nediferenţiate din leucoza acută cu evoluţie severă, în mieloblaşti şi limfocit, intensităţile corespunzînd la (+, ++) (fig. 5 şi 6). În granulocitul normal sau de mieloleucoză cronică s-a observat foarte rar o slabă depunere de formazan în formă difuză în concordanţă cu unele observaţii din literatură, în discordanţă cu altele şi cu datele de biochimie (12), (14).

Pe *materialul de culturi* cele două activităţi enzimatice LDH şi SDH au fost observate cu grade de intensitate mult mai accentuate decît pe frotiuri aşa cum reiese din fig. 7 şi 8. Intensificarea reacţiilor oxidative în acest caz ar putea fi datorită condiţiilor biologice speciale în culturi, de eliberare de sub controlul mecanismelor de reglare ale organicităţii. Activitatea maximă se observă în special în celulele de tip blastic.

Datele fragmentare culese pînă în prezent, necesită observaţii mai îndelungate pentru a permite concluzii neîndoielnice asupra profilului enzimatic al celulelor studiate şi a dinamicei corelative a proceselor energetice cu cele morfologice, atît în geneza celulei imature leucozice cît

Scanned with OKEN Scanner

şi în dediferenţierea şi simplificarea celulară din culturi (4), sugerînd apropierea posibilă între cele două procese.

Pentru excluderea erorilor de cauză metodologică se impune confruntarea diferitelor metode citoenzimatice între ele şi atunci cînd este posibil, confruntarea lor cu cele de biochimie şi ultramicrochimie cantitativă.

În *concluzie*, pe materialul studiat pînă în prezent putem sublinia următoarele : 1) scăderea activităţii Gl-6—PDH în citolizatul leucocitar din leucoza acută şi mai rar în mieloleucoza cronică ; 2) pozitivitatea cu grade de intensitate +, ++ a reacţiilor topochimice ale enzimelor oxidative LDH şi SDH în celulele tinere şi în limfocitele leucozice examinate pe frotiuri ; 3) superioritatea relativă a intensităţii reacţiilor topochimice ++, +++ ale enzimelor oxidative (Gl-6-PDH, LDH şi SDH) în celulele pe cale de transformare din culturi pure pe termen lung (2—20 zile).

Institutul de medicină internă,
Bucureşti

BIBLIOGRAFIE

1. Astaldi G., Acta haemat., 1957, **17**, 129.
2. Balogh K. a. Cohen R. B., Blood, 1961, **17**, 491.
3. Beck W. S., J. biol. Chem., 1958, **232**, 271.
4. Berceanu Şt., Gociu M. şi Răileanu I., St. cerc. med. int., **6**, *1*, 25.
5. Ehrhart H. a. Scheffel G., Klin. Wschr., 1966, *6*, 307.
6. Grignani F., Martelli M., Tonato M. e Colonna A., Acta haemat., 1965, **34**, 71.
7. Introzzi P., Notario A. e Nespoli M., Haematologica, 1961, *46*, *5*, 401.
8. Kahn P., Klin. Wschr., 1965, *19*, 1 038.
9. Löhr G. W. u. Waller H. D., *Glucoso-6-phosphat-dehydrogenase* (*Zwischenferment*), în *Enzymatischen Analyse* (Bergmeyer, H. U.), Weinheim, Verlag chemie, 1962.
10. Luganova I. S. a. Seitz J. F., Federation Proceedings Translation Supplement, 1965, **24**, *4*, 714.
11. Micu D., Zamfirescu-Gheorghiu M., Maximilian St., Mihăilescu E. şi Dan Cescu I., St. cerc. med. int., 1964, **5**, 419.
12. Notario A., Nespoli M., Haematologica Archivio, **XLVI**, fasc. VI, 505.
13. Pearse A. G., a, Everson, *Histochemistry-Theoretical and applied.*, Londra, Churchill, 1961.
14. Quaglino D. a. Hayhoe F. G. J., Nature, 1960, **4731**, 85.
15. Seitz J. F., în *Current research in leukemia* (sub red. lui Hayhoe F. G. J.), Cambridge Univ. Press., 1965, p. 207.
16. Turchini J. P., Male P. a. Purhadi R., Ann. Histochim., 1965, **10**, *3*, 157.
17. Valentine N. W., Ann. J. of Med., 1960, **XXIII**, *5*, 699.
18. Vannotti A., Frei J., Borel C. et Antonioli I., în *Régulations enzimatiques en clinique, C.R. du 6-e Congrès international de Médecine Basel*, 1960, Basel-Stuttgart, B. Schwabe, p. 101.
19. Zamfirescu-Gheorghiu M., Micu D., Grozea P., Vlădescu C. şi Maximilian St., Simpozionul de biochimie a cancerului, Iaşi, octombrie 1964 (comunicare).

Primit la 14 mai 1966

Scanned with OKEN Scanner

J. BADENOCH and B. N. BROOKE (sub redacția), *Recent advances in Gastroenterology* (Progrese recente în gastroenterologie), Londra, J. & A. Churchill, 1965, 381 p., 80 fig.

Volumul cuprinde 18 capitole privind date recente de etiopatogeneză, fiziopatologie și clinică ale unor afecțiuni gastrointestinale, hepatice și pancreatice.

Într-un prim capitol, R. B. McConnell expune cîteva date recente asupra factorilor genetici din ulcerul duodenal, cu date personale asupra apartenenței acestor ulceroși cu precădere la grupul 0 și asupra secreției scăzute de substanțe de grup prin salivă și secreție gastrică.

Problema mecanismelor imune în gastroenterologie este prezentată de K. Taylor în lumina datelor din ultimii ani relative la boala Sjögren, la gastrite cronice, anemia Biermer, ileita regională și colita ulceroasă, în care s-au putut obține reacții serologice sugerînd existența de autoanticorpi antițesut și care deschid largi perspective pentru soluționarea patogenezei acestei boli.

Efectele metabolice ale vagotomiei și tulburările la distanță ale rezecției gastrice sînt analizate de J. A. Williams din punct de vedere patogenic și fiziopatologic, privind în special sindromul de malabsorbție și de malnutriție, ca și anemia și osteomalacia.

A. Dahlqvist face o trecere în revistă a deficiențelor enzimatice în unele boli intestinale, ca intoleranța la dizaharide, malabsorbția glucozei galactozei, intoleranța la fructoză și enteropatia produsă de gluten.

O prezentare a datelor actuale asupra enteropatiei cu pierdere de proteine face A. M. Dawson, insistînd asupra mecanismelor producătoare de hipoalbuminemie prin boli gastrointestinale, cu enumerarea lor și cu metodele moderne de explorare a turnoverului proteic.

Dinamica regenerării mucoasei intestinului subțire este prezentată de B. Creamer cu precizarea metodelor de apreciere la animal și la om și cu expunerea cîtorva boli în care există tulburări, respectiv hiporegenerări epiteliale, ca în colita ulceroasă, neoplazii, pancreatite cronice, administrare de antimitotice ș.a.

S. Mistilis și S. Goulston arată frecvența mare a cointeresării hepatice în colita ulceroasă pe 48 de cazuri proprii și prin biopuncții, din care 24 aveau pericolangită, 8 hepatite cronice active și 3 ciroze.

Sindromul colonului iritabil este adus la zi de S. C. Truelove, iar patogeneza icterelor privind diferitele mecanisme implicate este expusă de Sh. Sherlock. Metabolismul pigmenților biliari, sediul tulburărilor pigmentare și cauzele respective sînt prezentate clar și cu scheme sugestive personale.

A. Read rezumă datele actuale privind metabolismele grăsimilor, proteinelor și hidrocarbonatelor în ficatul normal și în unele boli hepatice, inclusiv tulburările metabolismului cuprului și fierului. Chirurgia hipertensiunii portale este prezentată succint de S. Shaldon, iar unele aspecte biochimice din pancreatite de B. Northam și colaboratori.

Fiecare text se bazează pe o bibliografie recentă, bogată, datele sînt prezentate succint și clar, iar analiza materialului este făcută cu mult discernămînt și cu indicarea lacunelor existente în soluționarea aspectelor respective.

Volumul, editat în condiții grafice ireproșabile, va fi util atît interniștilor, cît și chirurgilor și fiziopatologilor.

V. Runcan

Scanned with OKEN Scanner

J. B. KWAPINSKI, *Methods of Serological Research* (Metode de cercetare serologică), New York-Londra-Sydney, J. Wiley, 1965, 526 p.

Cartea este dedicată lucrărilor curente şi de cercetare serologică în laborator. După un succint istoric al dezvoltării metodelor de cercetare imunologică din a doua jumătate a secolului trecut pînă în ultimii ani, sînt expuse apoi în 17 capitole majoritatea tehnicilor utilizate în prezent. Predomină însă metodele folosite în imunologia bacteriană şi sînt mai puţin dezvoltate tehnicile de imunocitologie şi autoimunitate.

Pentru fiecare capitol există scurte date biologice, pe care se bazează tehnica şi prin care se caracterizează componentele imune care intră în reacţie. Astfel, antigenele sînt prezentate amplu, caracterizîndu-se din punct de vedere structural, biochimic, biologic şi raportîndu-se la infrastructura bacteriei. De asemenea, sînt descrise detaliat fracţiunile antigenice ale toxinelor. Anticorpii sînt expuşi pe baze teoretice privind activitatea lor specifică şi în relaţia lor cu structura biochimică.

Autorul face apoi o clasificare a anticorpilor după activitatea biologică şi după reacţiile imunoserologice prin care sînt puşi în evidenţă.

Partea cea mai mare a lucrării o constituie expunerea amănunţită a tehnicilor. Autorul redă limitele de eroare şi valoarea specifică pentru fiecare. După reacţiile de precipitare, floculare, hemaglutinare, cunoscute din imunologia clasică, sînt descrise amplu metodele actuale pe baze fizice şi histochimice, ca : metodele fluorescente, metodele cu radioizotopi etc.

În ultima parte sînt expuse şi metode pentru reacţiile clinice şi experimentale anafilactice. Autorul foloseşte statistica matematică pentru aprecierea rezultatelor.

Şt. Berceanu

A. STURM, *Grundbegriffe der inneren Medizin* (Noţiunile de bază ale medicinii interne), ed. a 11-a revăzută, Stuttgart, G. Fischer, 1965, 586 p., 284 fig.

Medicul internist resimte adesea nevoia de a recurge la o lucrare sintetică, cuprinzătoare, care ţine seama de neîncetatul progres din domeniul biologic şi repercusiunile sale asupra interpretărilor patogenice. Fără un astfel de ajutor, largul spaţiu de patologie pe care îl cuprinde medicina internă devine azi greu controlabil. Lucrarea lui A. Sturm, devenită clasică în literatura medicală germană, răspunde din plin acestor nevoi. Aflată la a 11-a ediţie, a ţinut pasul cu importantele înnoiri ce s-au ivit în cercetarea şi practica medicală. Pornind de la bazele anatomice şi fiziopatologice, noţiunea de patologie este dedusă şi dezvoltată logic din observaţia clinică şi redă în mod complex problematica modernă a medicinii interne. Astfel concepută, această lucrare este utilă atît pentru o prelucrare sistematică generală, reuşind să ofere o solidă schemă de bază pentru înţelegerea patologiei interne, dar şi pentru orientarea rapidă asupra unor aspecte limitate de patologie. Cuprinsul lucrării este grupat în zece capitole: problemele generale, bolile infecţioase, sîngele, circulaţia, respiraţia, digestia, rinichiul şi căile urinare, secreţia internă, vitaminele şi se încheie cu un foarte cuprinzător capitol asupra sistemului nervos periferic şi central, a cărui întindere apare surprinzătoare pentru un manual de propedeutică medicală, dar este justificată prin importanţa şi legătura intimă pe care le au problemele neurologice cu medicina internă. Structura fiecărui capitol cuprinde

3 părţi : fiziologia şi fiziopatologia, simptomatologia şi metodele de investigaţie şi, în fine, patologia clinică a funcţiei respective, completată cu indicaţii terapeutice.

Expunerea este clară şi foarte sistematică, materialul ilustrativ bogat cuprinzînd multe tabele sinoptice, iar prezentarea tehnică exemplară.

R. Geib

R. EMMERICH (sub redacţia), *Arbeitsmethoden der inneren Medizin und ihr verwandter Gebiete. Bd. III. Endoskopische Arbeitsmethoden* (Metode de lucru în medicina internă şi în domeniile înrudite. Vol. III, Metode endoscopice), Leipzig, Gustav Fischer, 1966, 436 p., 172 fig.

Plănuit în opt volume, manualul de metodologia explorării clinice al colectivului condus de profesorul Emmerich îşi propune să prezinte, în volumul al treilea, endoscopia.

După o introducere cuprinzînd generalităţi, sînt înfăţişate în capitole separate bronhoscopia, pleuroscopia, mediastinoscopia, esofagogastroscopia, laparoscopia, rectoscopia. Nu sînt omise nici unele metode anexe, cum ar fi bronhoscopia, puncţia bronşică şi cea hepatică, laparocromatografia.

Toate capitolele se bazează pe surse bibliografice germane şi străine destul de variate, precum şi pe bogata experienţă a autorilor respectivi. Aparatura cea mai recentă (de exemplu, fibroscopul în întregime flexibil) este minuţios descrisă.

Sistematizarea materialului este riguroasă şi unitară, stilul concis şi clar.

Schemele şi tabelele anexate textului sînt simple şi elocvente, condiţiile editoriale şi tipografice excelente.

Lucrarea are totuşi unele slăbiciuni. Astfel, capitolul de rectoscopie cuprinde numai şapte pagini, în timp ce unor metode mai puţin uzuale, cum sînt laparoscopia, li se consacră 86 şi respectiv 29 de pagini. Imaginile endoscopice sînt uneori prea puţin demonstrative (de exemplu, cele gastroscopice) şi în general în număr insuficient.

În rezumat, cartea poate constitui un preţios îndreptar pentru practician într-o serie de ramuri ale endoscopiei clinice, cu condiţia ca el să dispună şi de un atlas general sau pe specialităţi.

A. Pappo

W. DOBERAUER, A. HITTMAIR, R. NISSEN und F. H. SCHULZ, *Handbuch der praktischen Geriatrie* (Manual de geriatrie practică), Vol. I, Stuttgart, Ferdinand Enke, 1965, 716 p., 158 ilustraţii, 67 tabele.

Primul volum, din cele trei care constituie manualul, a fost redactat pe capitole cu colaborarea a 35 de autori cunoscuţi pentru preocupările lor de specialitate. Lucrarea tratează în capitole ample aspectele generale ale patologiei de vîrstă, prezentînd biologia bătrîneţii, relaţiile generale dintre bătrîneţe şi boală, bazele terapiei geriatrice, importanţa spor-

Scanned with OKEN Scanner

tului la oamenii în vîrstă, a alimentației și patologiei nutriției — determinată de metabolismul general, de metabolismul grăsimilor, cu referință specială la colesterină, și a celorlalte metabolisme normale și patologice —, aspectul social al bătrîneții, ca și problemele de psihologie a acestei vîrste. Problemele metabolismului proteic și ale patologiei respective (disproteinemia reactivă) sînt tratate, pentru importanța lor, într-un capitol separat, ca și variatele tulburări în compartimentul apei și al electroliților în geriatrie. Se remarcă lipsa unui capitol general de enzimologie, socotit cu atît mai necesar cu cît biologia senescenței este considerată ca o expresie tipică a încetinirii metabolismului, atribuită în special unei reduceri generale a activității enzimatice. Modificările morfologice ale vîrstei sînt tratate pe țesuturi, organe, aparate și sisteme. Acestea constau, în mare, dintr-o reducere numerică celulară printr-o aptitudine de regenerare mai redusă și/sau dintr-o hipotrofie celulară, precum și din importante modificări histochimice ale țesutului conjunctiv. În capitole separate sînt prezentate ca probleme generale : arterioscleroza (cu aspectul său epidemiologic), cancerul și vîrsta (cu bogata informație documentară) și alergia și vîrsta.

În jumătatea a doua a volumului se tratează în mod dezvoltat cordul senil, circulația arterială și patologia venoasă, indicații de tratament chirurgical în arterioscleroză și problemele de reabilitare a celor accidentați vascular cu aspectul lor profesional și social.

Prin ansamblul problemelor abordate, prin competența autorilor, tratatul este menit să completeze la timp un gol din literatură. Problema este de actualitate și de interes crescînd pentru țara noastră, unde, ca rezultat al progresului economic-social realizat, s-a accentuat longevitatea. În aceste condiții, ilikibiologia și ilikipatologia devin o necesitate generală de cunoaștere și încetează de a mai fi preocuparea unui cerc restrîns de specialiști.

Pentru difuzarea noțiunilor în masa largă a cititorilor, ar fi binevenită traducerea lucrării în limba română.

V. Lăzărescu

IRENE BOLL, *Granulocytopoese unter physiologischen und pathologischen Bedingungen* (Granulocitopoeza în condiții fiziologice și patologice), Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1966, 185 p., 54 fig.

În cadrul monografiei sale recent apărute, autoarea expune cunoștințele actuale despre granulocitopoeza normală și patologică. Discernămîntul cu care a știut să aleagă din vasta bibliografie consultată tot ceea ce în prezent pare a aduce importante elucidări în cadrul diferitelor tipuri de perturbări celulare arată profunda cunoaștere a domeniului abordat. Pe parcursul expunerii, bogata experiență permite autoarei adeseori a formula opinii personale. După o scurtă trecere în revistă a istoricului și stadiului actual al problemei, monografia include aproape întregul material în două mari capitole. Primul este consacrat granulocitopoezei normale. Dintre problemele mari dezbătute aici citățm următoarele : teoriile asupra regenerării și duratei de viață a populației granulocitare, utilitatea testului statmochinetic al lui Astaldi, rezultatele explorării mitozelor și generării de celule cu izotopi marcați, examinarea prin microscopie cu contrast de fază a elaborării granulocitelor, datele reieșite din culturile de măduvă hematogenă și, în sfîrșit, cele cu privire la mitogeneză. Cel de-al doilea capitol pune accentul îndeosebi pe activitatea proliferativă din leucoza mieloidă cronică, leucoza acută și anemia pernicioasă decompensată. Faptele expuse și comentate permit citi-

torului înţelegerea mai profundă a realei hiperactivităţi şi a celei ce există numai aparent. Într-un scurt capitol final este dezbătută semnificaţia proliferării granulocitare pentru tratamentul tumorilor cu citostatice.

Stilul clar, împreună cu materialul iconografic deosebit de elocvent, permite o înţelegere uşoară a numeroaselor detalii de fiziologie şi fiziopatologie celulară. În totalitate, monografia constituie o frumoasă realizare editorială, fiind de o deosebită utilitate pentru un cerc larg de specialişti.

D. Micu

R. HOPPE (sub redacţia), *Sarkoidose* (Sarcoidoza), Stuttgart, Schattauer, 1965, 167 p., 95 fig.

Cartea cuprinde lucrările Reuniunii Societăţii Renano-westfalice de tuberculoză, din martie 1964, cu prilejul căreia s-a încercat să se precizeze cîteva aspecte ale acestei interesante afecţiuni.

Bazat pe aspectul histopatologic, H. J. Mohr ridică problema patogeniei şi delimitării nosologice a sarcoidozei, discutînd posibilitatea unei forme particulare de tuberculoză, a unui sindrom reactiv sau maladie virotică. În concluzie, deosebeşte boala Besnier-Boeck de reacţiile sarcoidozice (pseudosarcoid) localizate sau generalizate.

Clinica şi etiologia afecţiunii formează obiectul expunerii prof. K. Wurm, insistînd asupra localizării în mucoasa bronşică şi ganglionii mediastinali, pulmon, ficat etc. În privinţa formelor mediastinopulmonare, se descriu cele trei stadii cunoscute în literatură. Urmează o serioasă analiză a aspectelor clinice şi etiologice, semnalîndu-se şi rolul factorilor genetici, al relaţiilor cu tuberculoza etc.

Dificultăţile diagnosticului diferenţial al sarcoidozei pulmonare sînt bogat ilustrate de către C. Esser, care discută atît problema recunoaşterii precoce a leziunilor parenchimatoase, cît şi noţiunea sarcoidozei miliare.

Cercetările bronhoscopice (A. Muzly) permit fie observarea aspectelor tipice (tumefacţie roşie, „bronşită brună", modificarea desenului vascular, prezenţa de noduli sau plăci, hemoragie sau stenoze), fie prelevarea fragmentelor pentru biopsie. În continuare se discută importanţa funcţiei bioptice pulmonare (F. Heine), a biopsiei Daniels (G. Gebel), a biopuncţiei hepatice şi a laparoscopiei (W. Pribilla), precum şi a mediastinoscopiei (W. Maassen), în diagnosticul sarcoidozei.

Pe baza urmăririi a 200 de cazuri, C. Arold discută tratamentul afecţiunii, stabilind criteriile, dozajul şi rezultatele corticoterapiei.

Ultimele capitole abordează problema sarcoidozei oculare şi cutane.

Prin actualitatea problemei, prin calitatea şi seriozitatea expunerilor şi discuţiilor, considerăm publicarea lucrărilor acestei reuniuni ca bine venită. Condiţiile grafice sînt la înălţimea conţinutului.

Carmen Racoveanu

J. B. WEST, *Ventilation/blood flow and gas exchange* (Raportul ventilaţie/flux sanguin şi schimbul de gaze în plămîn), Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1965, 117 p., 49 fig.

Cunoscut printr-o serie de lucrări asupra procesului de hematoză, autorul prezintă în această monografie concepţia modernă a schimbului de gaze din plămîn, concepţie la care şi el a contribuit prin cercetări originale.

Scanned with OKEN Scanner

În capitolul 1 sînt prezentate noţiunile fundamentale moderne de fiziologie pulmonară, insistîndu-se în mod amănunţit asupra fenomenelor de ventilaţie normale, hipoventilaţie, difuziune, şuntaj şi raportul ventilaţie/perfuzie.

În capitolul 2, pe baza unor cercetări cu CO_2 marcat şi xenon marcat, autorul demonstrează *in vivo* şi *in vitro* inegalităţile fiziologice de ventilaţie şi perfuzie în plămînul normal, iar în capitolele 3 şi 4 urmăreşte aceleaşi particularităţi fiziologice regionale în diferite stări patologice.

Ultimul capitol se referă la metodele de apreciere a modificării raportului ventilaţie/perfuzie, menţionînd printre acestea şi metoda încă puţin elaborată a determinării PN_2 urinar.

Un capitol special (apendice) prezintă nomenclatura actuală internaţională a unor parametri fiziologici care marchează hematoza.

Monografia este editată în condiţii deosebite. Textul lucrării este clar şi concis, beneficiind de o iconografie excepţională, ce uşurează urmărirea unor probleme ades dificile. Cartea se adresează în primul rînd specialiştilor din domeniul fiziologiei, putînd fi însă de un real folos oricărui medic practician.

C. G. Iota

ÎN ATENȚIA CITITORILOR

Pentru a face cunoscute peste hotare rezultatele cercetărilor științifice românești din domeniul medicinii interne, conducerea Academiei Republicii Socialiste România a hotărît ca — începînd din anul 1964 — paralel cu revista „Studii și cercetări de medicină internă" să apară și publicația în limbi străine : „Revue roumaine de médecine interne" (cu 6 numere pe an).

ÎN ATENȚIA AUTORILOR

Revista „Studii și cercetări de medicină internă" publică referate generale și lucrări originale cu teme de actualitate.

Autorii sînt înștiințați că, pentru prezentări de cazuri sau metode, textele nu vor depăși 3 pagini, pentru o notă științifică 5 pagini, pentru o lucrare definitivă 12 pagini și pentru o lucrare de ansamblu 20 pagini. Ilustrația textelor nu este cuprinsă în aceste norme și va fi de maximum o planșă la 4 pagini de text.

Pentru a nu întîrzia apariția lucrării, autorii sînt rugați să predea manuscrisele pentru publicare imediat după comunicarea lor, în două exemplare, dactilografiate la 2 rînduri, cu 32 rînduri pe pagină, lăsînd la stînga fiecărei pagini o margine de 4 cm. Rezumatele nu vor depăși zece rînduri dactilografiate.

Scanned with OKEN Scanner

I. PAVEL, S. CÎMPEANU, H. BONAPARTE, AL. PETROVICI, M. STOIAN

616.361—073.582

Aspecte electronomicroscopice ale comunicărilor intercelulare hepatice

De-a lungul comunicărilor intercelulare (Pavel) ce unesc spaţiul Disse şi canaliculele biliare, apar la microscopul electronic o serie de formaţii joncţionale etanşe, intermediare şi desmosomi (Farquhar, Palade, Biava), care au fost interpretate toate sau numai unele ca fiind susceptibile să închidă spaţiile intercelulare. În articolul de faţă, autorii demonstrează cu ajutorul documentelor electronomicroscopice că ceea ce părea obstrucţie la o mărire de 16 000 este permeabil la o mărire de 40 000.

Teoria secreţiei biliare pigmentare, graţie procesului de filtrare-resorbţie, nu este compromisă prin descrierea formaţiilor joncţionale intercelulare. Aspectul închis poate fi expresia unui stadiu funcţional ce rămîne să fie definit.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 457—460

O. FODOR, STELA URCAN

616.342—002.44—056.7 : 612.118.221.2

Cercetări privind relaţia dintre grupul sanguin şi starea secretorie a substanţelor de grup în problema eredităţii ulcerului duodenal

S-a determinat grupa sanguină şi starea de secretor salivar a substanţelor de grup la un număr de 758 de persoane : 352 cu ulcer duodenal, 94 cu ulcer gastric, 90 de persoane sănătoase provenind din familii de ulceroşi şi 222 de martori. În ulcerul duodenal se constată o frecvenţă semnificativ crescută a nesecretorilor salivari, precum şi un exces moderat al persoanelor grup O. În ulcerul gastric nu se poate face nici o corelaţie cu grupa sanguină sau starea secretorie. Se discută acţiunea protectoare a mucopolizaharidelor de grup, efectul pleiotropic al genelor de grup şi interacţiunea cu factorii de mediu.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 461—464

ST. BERCEANU, IOANA RĂILEANU, ORTANSA STROESCU, D. MOMICEANU

616.72—002—031.13—092.4

Cercetări asupra semnificaţiei modificărilor morfologice ale celulelor limforeticulare din explantul de ganglion limfatic reumatoid în cultura *in vitro*

Urmărindu-se modificările celulelor din explantul de ganglion limfatic de la 8 cazuri de poliartrită reumatoidă şi 3 de colagenoze, în culturi de ţesut pe termen lung (35 de zile), s-au constatat următoarele :

1) Capacitatea de transformare spontană a celulelor limforeticulare prin forme blastice în cîteva tipuri celulare caracteristice, fără acţiunea unui antigen specific sau alt factor stimulator de creştere.

2) Frecvenţa şi intensitatea mare a fenomenului de emperipoleză.

Se discută posibilitatea ca în boala reumatismală celulele limforeticulare să aibă o capacitate imunologică latentă, manifestată spontan *in vitro* prin fenomenele de mai sus.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 465—468

V. CIOBANU, MIHAELA PAPILIAN, MARIA GHEORGHIU

616—002.5—056.3 : 616.981.21—053.6—06 : 616—002.77

Acţiunea stimulantă a alergiei tuberculoase asupra activităţii reumatogene a alergiei streptococice

(Date experimentale)

Se ştie că streptococul poate genera leziuni reumatice prin mecanism alergic. Nu se ştie însă de ce numai unele organisme răspund cu asemenea leziuni la infecţia streptococică. Efectul de amplificare imună a adjuvantului Freund ne-a impus ipoteza capacităţii alergiei tbc de a stimula efectele alergiei streptococice. Această modalitate este sugerată şi de unele observaţii clinice şi merită a fi luată în considerare, dată fiind frecvenţa infecţiei tbc şi marea capacitate alergizantă a bacilului Koch. În acest sens se înscriu rezultatele experimentale din prezentul studiu.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 469—471

Scanned with OKEN Scanner

M. CONSTANTINEANU, M. STEINBACH, P. HARNAGEA, VIORICA DOBREANU-ENESCU, SANDA TEODORINI

616.132.2—002 : 612.172.4

Semnificaţia undelor T înalte în cercetările epidemiologice privind cardiopatia coronariană

S-a cercetat incidenţa undelor T înalte în conducerile precordiale pe trei loturi de populaţie din diferite regiuni ale Republicii Socialiste România. Modificarea a fost găsită foarte frecvent la bărbaţi adulţi sănătoşi, cel mai ades la populaţia de la Sf. Gheorghe-Deltă. Se insistă asupra muncii fizice grele şi, ca urmare, asupra stării deosebit de bune de antrenament şi adaptare a inimii şi sistemului nervos vegetativ în explicarea acestei variante fiziologice a electrocardiogramei.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 473—477

CARMEN GEORGESCU

616—002.77—091.8

Cercetări privind interacţiunea dintre factorul reumatoid şi dezoxiribonucleotide la bolnavii cu boli de colagen

Pornind de la cercetarea relaţiei existente între factorul reumatoid şi acidul dezoxiribonucleic seric, sînt puse în evidenţă acţiuni comune ale celor două substanţe.

Prin folosirea mai multor metode de extragere şi de estimare, este infirmată prezenţa în ser a acidului dezoxiribonucleic, moleculă înalt polimerizată. Adaptarea metodei de extragere a ADN-ului din microorganisme prilejuieşte obţinerea unui ADN pur din leucocite.

Nu s-au observat modificări cantitative ale acidului dezoxiribonucleic leucocitar în diverse boli de colagen.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 479—482

P. GROZEA, R. GEIB, ELENA SIGHETEA, MARIANA GOCIU, ILEANA DĂNCESCU, ST. BERCEANU

616—006.442—08

Tratamentul bolii Hodgkin cu vincaleucoblastină şi metilhidrazină (Notă preliminară)

Se prezintă experienţa autorilor în folosirea noilor agenţi chimioterapeutici : vincaleucoblastina (vlb) (20 de cazuri) şi metilhidrazina (mh) (15 cazuri) în boala Hodgkin.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 483—488

V. LĂZĂRESCU, C. MIRON

616.36—002.12—08

Valoarea dispensarizării în urmărirea procesului de vindecare sau de cronicizare a hepatitei epidemice

Autorii prezintă rolul dispensarizării în problema atît de gravă a diagnosticului precoce de vindecare sau de evolutivitate a urmărilor hepatitei epidemice, ca şi aportul metodei în cunoaşterea diferiţilor factori care intervin activ în mecanismul procesului de cronicizare.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 489—491

Scanned with OKEN Scanner

N. MĂRCUS

612.323+612.343 : 616,36—002.2—008.6

Cercetări privind tulburările secretorii gastrice şi pancreatice în unele hepatopatii cronice

La 228 de bolnavi cu hepatopatii cronice post hepatită epidemică s-a studiat starea activităţii gastrice (secreţie, motilitate, eliminare de uropepsinogen), iar la 310 bolnavi starea funcţională a pancreasului exocrin (clinic, examen de fecale, doză de fermenţi în sînge, urină şi suc pancreatic) înainte şi după stimularea cu secretină. Pe măsură ce afecţiunea hepatică se agravează, se accentuează tulburările secretorii gastrice şi pancreatice, care sînt factori de agravare şi întreţinere a leziunilor hepatice.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 493—495

D. MICU, STEFANIA MAXIMILIAN, EUGENIA MIHĂILESCU, C. MIRON, ORTANSA STROESCU, V. RUNCAN

616.155.32—073 : 582 : 616—036.12

Semnificaţia limfocitelor fluorescente sanguine din unele boli cronice (Studiu la microscopul cu lumină fluorescentă)

Folosind microscopia fluorescentă, autorii au decelat un număr variabil de limfocite cu citoplasmă intens fluorescentă în singele circulant şi organele hematopoetice ale unor bolnavi cu hepatită cronică postvirală, poliartrită cronică evolutivă sau alte boli cronice. Numărul cazurilor studiate a fost de 161. În formele severe de boală, procentul limfocitelor fluorescente era crescut. Autorii consideră că aceste elemente celulare, de obicei prin acidul lor ribonucleic crescut, ar indica existenţa unui sindrom imunologic în cadrul bolii respective.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 497—499

A. PAPPO, G. STOICA

612.398 :612.357

Rezultate şi perspective în cercetarea proteinelor din bila umană

Prin microelectroforeză în gel de agar, la voltaj ridicat, imunoelectroforeză şi dublă difuzie în gel de agar, cu 15 imunoseruri poli- şi monovalente, au fost identificate în bila umană o serie de proteine, dintre care unele încă nesemnalate în literatură, şi anume: prealbumină, albumină, α_1-lipoproteină, α_2-lipoproteină, α_2-macroglobulină, transferină, fibrinogen, complement, γ A-globulină, γM-globulină, γG-globulină, precum şi trei constituenţi inexistenţi în serul uman. Au rămas neidentificate două fracţiuni α_1, dintre care una avînd aspectul antitripsinei serice.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 501—503

I. GR. POPESCU, R. PĂUN, T. GHEORGHIU, C. OLARU, C. G. IOTA, C. MOLNER

616—022.354—056.3(498—31)

Alergia la polen în unele regiuni din Republica Socialistă România

Autorii au cercetat incidenţa alergiei polinice în regiunea Bucureşti, oraşul Bucureşti şi raionul C. şi au găsit că ea prezintă variaţii între 1 şi 25% din totalitatea alergozelor; în majoritatea cazurilor, sensibilizarea se datoreşte polenului de graminee, şi anume fracţiunii hidrosolubile. Utilizarea polenului în scop terapeutic este de luat în consideraţie rareori în producerea „astmului de fîn", sau astmului bronşic, în comparaţie cu acţiunea lui ca alergen inhalant.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 505—507

Scanned with OKEN Scanner

IULIU POPESCU, M. CONSTANTINEANU, RODICA VOINESCU

616.12—008.64 :612.111

Electroliții eritrocitari în insuficiența cardiacă

S-au studiat electroliții eritrocitari serici și urinari la 41 de bolnavi cu insuficiență cardiacă de diferite grade și diverse etiologii (valvulopatii, cardiopatie coronariană, cord pulmonar cronic).

S-a pus în evidență o creștere a valorilor medii de Na^i și K^i, aceasta din urmă net semnificativă statistic în comparație cu un lot-martor. Electroliții serici și urinari au fost modificați chiar sub tratament diuretic.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 509—512

P. POPESCU, A. MIHAIL, F. POPA, AL. IOAN, L. GHERASIM, X. PETRESCU, B. THEODORESCU

616—005.—8—084

Primul acces de angor, modalitate clinică a iminenței de infaret

Este prezentată concepția lui B. Theodorescu, care consideră că un prim acces de angor poate reprezenta un aspect al iminenței de infarct. Faptele clinice confirmă realitatea acestei concepții, de o deosebită importanță pentru profilaxia infarctului.

Sînt expuse datele clinice privitoare la un lot de 55 de bolnavi la care s-a identificat clinic apariția unui prim acces anginos. 22 dintre aceștia au evoluat favorabil, beneficiind de un tratament corespunzător iminenței de infarct, iar 33 au evoluat pînă la constituirea infarctului de miocard. La nici unul din acest ultim grup nu s-a aplicat un tratament adecvat, aceștia fiind considerați în faza de debut al unui angor banal. Numărul important de decese și complicații ale bolnavilor cu infarct subliniază importanța unei interpretări judicioase a unui prim acces anginos.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 513—515

CARMEN RACOVEANU, ILEANA DĂNCESCU

616.24—002.2.—007.272.072.85

Factori serologici în pneumopatia cronică obstructivă

Autorii cercetează la 78 de bolnavi cu pneumopatie cronică obstructivă prezența anticorpilor circulanți antiplămîn prin teste serologice. Paralel se studiază prezența factorului reumatoid (fixarea latexului), proteinograma, fibrinogenul și mucopolizaharidele. Cu metodele folosite, incidența anticorpilor circulanți este mică și semnificativă, procentul reacțiilor pozitive fiind de: 10,40% fixare de complement, 12,90% hemoglutinare pasivă și 8,90% factor reumatoid. Se discută implicațiile etiopatogenice ale acestor rezultate.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 517—519

T. ROXIN, H. BUJAR

616.27—006,442—073.75.

Contribuții radiologice la studiul limfogranulomatozei maligne mediastinale

Studiul autorilor se referă la un număr de 109 bolnavi care au prezentat adenopatii mediastinale în cursul diverselor faze evolutive ale limfogranulomatozei maligne. Examenul amănunțit al radiografiilor a permis stabilirea cîtorva semne radiologice caracteristice acestei boli și a legăturii grupelor mediastinale ganglionare cu lanțul ganglionar cervicosupraclavicular. În concluzie se subliniază necesitatea iradierii întregii regiuni supradiafragmatice în stadiile de debut ale limfogranulomatozei maligne cu localizări cervicomediastinale.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 521—523

Scanned with OKEN Scanner

D. SDROBICI, C. BONA H. BONAPARTE, R. PIEPTEA, I. PAVEL

616—056.52 : 611—018.
26 : 613.24

Studiul variaţiilor cantitative ale catecolaminelor din ţesutul adipos la obezi în post absolut

Folosind tehnici de fluorescenţă, s-a putut pune în evidenţă prezenţa catecolaminelor, sub forma unor granulaţii intercelulare, în ţesutul adipos recoltat prin biopuncţie de la obezi. Numărul şi uneori chiar volumul acestor granulaţii fluorescente cresc semnificativ după supunerea obezilor la post absolut cu o durată de 72—96 de ore. În unele puncţii s-au observat imagini care sugerează pătrunderea materialului fluorescent intracelular.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 525—528

MARIANA STAN, CARMEN RACOVEANU, GRAZIELA NICOLAU

616.24—002.2—007.
272 : 616.44

Cercetări asupra funcţiei tiroidiene în pneumopatia cronică osbtructivă

Studiul unui grup de 25 de bolnavi cu pneumopatie cronică obstructivă arată o scădere a funcţiei tiroidene (iodemie 4,1 ± 0,24 γ % ml, iodocaptare la 2 ore 12,2 ± 1,27 %), o insuficienţă orhitică funcţională şi o constituţie picnică, cu moderat exces ponderal.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 529—532

G. STOICA, ST. BERCEANU, N. GINGOLD, P. GROZEA

615.373.3

Relaţii structurale între fragmentele moleculare obţinute prin clivajul enzimatic al γG-globulinei normale şi unele globuline patologice de tip G

Structura antigenică a γG-globulinei normale şi a fragmentelor ei moleculare obţinute prin clivaj tripsinic a fost studiată prin metode imunochimice, folosindu-se un mare număr de seruri imune: anti-IgG, anti-Fc, anti-Fab, anti-K, anti-L şi anti-Fd. Rezultatele au fost corelate cu cele obţinute cu antiseruri anti-K, anti-λ şi anti-γ. Aceleaşi antiseruri, absorbite cu G-proteine înalt purificate, au fost folosite într-o metodă imunoelectroforetică indirectă pentru studierea relaţiilor structurale ale acestor paraproteine şi subunităţi moleculare ale γG-globulinei normale.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 533—537

C. VELICAN, SORINA RADU

616.13—002.2—001—091.8

Histochimia mucopolizaharidelor acide în leziuni incipiente de ateroscleroză

Plăcile de aterom apar: 1) în straturile profunde ale intimei, în zonele din afara perimetrului de difuzie al mucopolizaharidelor acide de tip heparinic, sintetizate de celulele endoteliale; 2) în straturile superficiale ale intimei, în zonele unde nu pot fi evidenţiate histochimic mucopolizaharide acide de tip heparinic, sintetizate de celulele endoteliale.

Formarea de tromboze pare favorizată de: 1) inhibiţia funcţională prelungită a sintezei de mucopolizaharide acide de tip heparinic de către celulele endoteliale; 2) alterări ale endoteliului, consecutive progresiei ateroamelor profunde.

Pe baza acestor observaţii, autorii consideră că există o strînsă interdependenţă între cantitatea şi perimetrul de difuzie al mucopolizaharidelor acide sintetizate de celulele endoteliale şi morfogeneza aterosclerozei.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 539—541

Scanned with OKEN Scanner

MARCELA ZAMFIRESCU-GHEORGHIU, C. VLĂDESCU,
IOANA RĂILEANU, ȘT. BERCEANU,
EUGENIA MIHĂILESCU, D. MICU

616—006.446 :
616—008.831

Contribuții la studiul activității enzimatice a leucocitului leucozic

Studiind unele enzime leucocitare în leucoza acută, mieloleucoza cronică, limfoleucoza cronică și afecțiuni diverse, autorii observă o scădere a activității glucozo-6-fosfatdehidrogenazei în citolizatul leucocitelor de leucoză acută și mai rar în mieloleucoza cronică, precum și variate grade de intensitate a reacțiilor topochimice pentru lacticodehidrogeneză, succindehidrogeneză și glucozo-6-fosfatdehidrogeneză în elementele celulare din frotiuri de sînge, măduvă și culturi de măduvă și ganglioni, provenite de la cazurile studiate.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 543—546

Scanned with OKEN Scanner

N. GH. LUPU I. BRUCKNER, V. RUNCAN 616.36—002.2

Considerații privind procesele de cronicizare ale hepatitei epidemice

Autorii fac o expunere sintetică privind factorii și mecanismele care condiționează procesele de cronicizare ale hepatitei epidemice, utilizînd datele din literatură și din experiența personală asupra hepatitelor cronice și cirozelor posthepatitice observate în clinică, în policlinică și în teren în ultimii 15 ani. Se fac considerații critice privind rolul agentului infecțios, al reactivității organismului și al factorilor medico-sociali implicați în patogeneza hepatitelor cronice și cirozelor. Se discută concepțiile patogenice curente și se expune opinia proprie asupra stadiului actual al problemei.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 415—429

A. MOGA, R. VLAICU, I. ORHA 616.12—008.331.1 :616.13.—002.2

Contribuții la studiul relațiilor dintre hipertensiunea arterială, ateroscleroză și alte boli asociate

Autorii prezintă o sinteză a cercetărilor făcute în Clinica medicală I din Cluj în ultimii 15 ani, cu privire la hipertensiunea arterială și bolile asociate.

Studiind incidența asocierii modificărilor anatomice și clinice, a tulburărilor biochimice (metabolism glucidic, lipidic, glicoproteinic, hidroelectrolitic), a reactivității vasculare, a factorilor de mediu intern (factori genetici în primul rînd) și de mediu extern (stress, alimentație, sedentarism etc.), autorii ajung la concluzia că bolile studiate (hipertensiunea arterială, ateroscleroza, diabetul și obezitatea) au numeroși factori etiologici și mecanisme patogenice comune. Ele sînt expresia unui proces de tulburare a homeostazei vasomotricității și metabolismului, apărînd deci ca boli „de reglare".

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 431—440

I. ENESCU, V. TACU, O. HODAN 616.12—008.64 :611—018.54

Electroliții din plasma sanguină în diferitele stadii ale insuficienței cardiace

Autorii au efectuat cercetarea electroliților plasmatici la un lot de bolnavi cu insuficiență cardiacă în primele cinci zile de la internare, înaintea administrării oricărui tratament.

Sînt prezentate rezultatele obținute. Concentrația de Na a fost normală în jumătate din cazuri și mai mică la ceilalți, fără legătură cu forma de insuficiență cardiacă; potasiul și concentrația de clor au fost normale la majoritatea bolnavilor. Modificările electroliților plasmatici, ca și variațiile lor zilnice, nu evidențiază, după concluziile autorilor, amploarea tulburărilor ce se produc în organism în insuficiența cardiacă cronică.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 441—452

T. SPÎRCHEZ, CARMEN OPROIU, S. TACORIAN, CORNELIA DRĂGONCEA, GABRIELA APOSTEANU, ALEXANDRINA VÎNTU, ELIZA MARINESCU 616.34—008.337—07

Modificări biochimice, morfologice și histochimice în sindromul de malabsorbție primitivă

Se prezintă observația unui caz de malabsorbție debutînd din copilărie. Investigațiile de laborator au arătat tulburarea absorbției grăsimilor și vitaminei B_{12}, deficiențe de electroliți și proteine, creșterea raportului β-lipoproteine/α-lipoproteine și o vehiculare alterată a lipidelor. Examenul histologic al fragmentelor de biopsie ale mucoasei jejunale și duodenale a indicat atrofia totală sau subtotală a mucoasei. La studiul histochimic s-a constatat scăderea activității majorității enzimelor. Efectul terapeutic spectaculos al dietei fără gluten a confirmat diagnosticul de boală celiacă a adultului.

St. cerc. med. int., 1966, vol. 7, nr. 5, p. 453—456

Scanned with OKEN Scanner

ERATĂ

La planşa inserată la pag. 498 explicaţia figurii 1 se va citi la fig. 2, iar explicaţia figurii 2 se va citi la fig. 1.

Studii şi cercetări de medicină internă nr. 5/1966

Scanned with OKEN Scanner

LUCRĂRI APĂRUTE ÎN EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA

N. SIMIONESCU, **Histogeneza cancerului tiroidian**, 1966, 260 p., 21,50 lei.

* * * **Omagiu lui Mihai Ciucă cu ocazia împlinirii a 80 de ani**, 1965, 487 p., 44 lei.

* * * **Omagiu lui N. Gh. Lupu cu prilejul împlinirii a 80 de ani**, 1965, 737 p., 5 pl., 64 lei.

* * * **Omagiu lui St. Gh. Nicolau**, 1965, 568 p., 48 lei.

ION CANTACUZINO, **Opere alese. Oeuvres choisies**, 1965, 687 p., 44 lei.

I. POPESCU și CARMEN RACOVEANU, **Insuficiența respiratorie cronică de origine extrapulmonară**, 1965, 213 p., 22,50 lei.

VOINEA MARINESCU și colab., **Catecolaminele**, 1965, 473 p., 39 lei.

ST. S. NICOLAU și N. CONSTANTINESCU, **Rickettsii și Rickettsioze**, 1965, 803 p., 56 lei.

ALEXANDRU RĂDULESCU și CLEMENT BACIU, **Genunchiul** (Studiu clinic și terapeutic), 1965, 439 p., 34 lei.

O. SAGER, A. MAREȘ și V. NESTIANU, **Formația reticulară**, 1965, 359 p., 23 lei.

* * * **Le IIIème Congrès international de pathologie infectieuse Communications** (Bucarest 8—11 oct. 1962), 1964.

PETRU GROZA, **Secreția și motilitatea stomacului**, 1964, 204 p., 2 pl., 12,50 lei.

Sub redacția lui N. GH. LUPU, **Limfogranulomatoza malignă**, 1964, 329 p., 8 pl., 22 lei.

TIBERIU MAROS, **Interrelațiile viscero-viscerale și neuro-viscerale ale ficatului**, 1964, 204 p., 12 lei.

D. MICU, P. GROZEA, ST. MAXIMILIAN și E. MIHĂILESCU, **Puncția ganglionară în clinică**, 1964, 175 p., 18 lei.

ST. M. MILCU, **Terapeutica bolilor endocrine**, 1964, 947 p., 1 pl., 51 lei.

ALFRED D. RUSESCU, R. PRIȘCU, M. GEORMĂNEANU, V. STĂNESCU și I. FLOREA, **Timusul**, 1964, 251 p., 26 lei.

I. P. „Informația" — c. 3722

43833

Lei 10.—

Scanned with OKEN Scanner